

Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie
Studijní obor: BBI



Eliška Antošová

**Účinek parciálních agonistů 5HT_{1A} receptorů na
kognitivní funkce v animálním modelu schizofrenii
podobného chování**

The Effect of Partial Agonist of Serotonin-1A Receptor on
Cognitive Functions
in Animal Model of Schizophrenia

Bakalářská práce
Školitel: RNDr. Karel Valeš, PhD.
Praha, 2011

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne 19. 8. 2011

Eliška Antošová

Poděkování:

Za veškerou pomoc při zpracování této bakalářské práce a velkou míru trpělivosti bych chtěla poděkovat svému školiteli RNDr. Karlu Valešovi, PhD.

Abstrakt

Serotonin je neurotransmitter podílející se na regulaci mnoha fyziologických funkcí. Hlavní serotoninergní neurony se vyskytují v rafeálních jádrech mozkového kmene. Rafeální jádra inervují mnoho oblastí mozku včetně mozkové kůry a hipokampu. Tyto struktury jsou důležité pro řízení vyšších kognitivních funkcí. 5HT1A receptor je jedním z mnoha podtypů serotoninových receptorů a jeho aktivací dochází k inhibici vzniku akčních potenciálů. 5HT1A receptor je exprimován presynapticky jako autoreceptor v rafeálních jádrech. Aktivací 5HT1A autoreceptorů dochází ke sníženému výdeji serotoninu v cílových strukturách. Tato klíčová pozice mu tak umožňuje regulovat hladinu serotoninu v mozku. 5HT1A receptor se také vyskytuje postsynapticky jako heteroreceptor v hipokampu a mozkové kůře, kde ovlivňuje výlev mnoha dalších neurotransmiterů. Experimentální studie naznačují, že ovlivnění funkce 5HT1A receptoru může dojít ke zlepšení řady neuropsychiatrických onemocnění například schizofrenie, úzkosti a deprese, a také ke zmírnění kognitivního deficitu. Předpokládá se, že aktivace 5HT1A autoreceptorů a inhibice 5HT1A heteroreceptorů může vést k pozitivnímu ovlivnění kognitivních schopností. Zdá se, že presynaptické 5HT1A autoreceptory jsou citlivější k farmakologickému ovlivnění než postsynaptické 5HT1A heteroreceptory. Proto by v této léčbě mohli být úspěšní parciální agonisté 5HT1A receptoru, neboť vzhledem k jejich vlastnostem zřejmě dokáží stimulovat funkci presynaptických 5HT1A autoreceptorů a zároveň působí inhibičně na postsynaptické 5HT1A heteroreceptory.

Cílem této práce je poukázat na odlišné vlastnosti 5HT1A autoreceptorů a 5HT1A heteroreceptorů v kontextu jejich farmakologického ovlivnění a s tím související potenciální roli parciálních agonistů 5HT1A receptoru v léčbě schizofrenie, deprese, úzkosti a kognitivního deficitu.

Klíčová slova: 5HT1A receptor, schizofrenii podobné chování, kognitivní funkce, animální model.

Abstract

Serotonin is a neurotransmitter participating in regulation of many physiologic functions. Main serotonergic neurons can be found in nucleus raphe of the brain stem. Nucleus raphe innervates many areas of the brain including the cerebral cortex and hippocampus. These structures are important for controlling of higher cognitive functions. 5HT_{1A} receptor is one of many subtypes of serotonin receptors and its activation inhibits initiating of the action potentials. 5HT_{1A} receptor is expressed presynaptically as an autoreceptor in nucleus raphe. Activation of 5HT_{1A} receptors decreased the output of the serotonin in the target structures. This key position enables to regulate the serotonin level in the brain. 5HT_{1A} receptor can be found also postsynaptically as a heteroreceptor in the hippocampus and in the brain cortex, where it affects the output of many other neurotransmitters. Experimental studies indicate that affecting of the 5HT_{1A} function can improve many neuropsychiatric disorders such as schizophrenia, anxiety, depression and it can also moderate the cognitive deficit. It is supposed that the activation of 5HT_{1A} autoreceptors and the inhibition of 5HT_{1A} heteroreceptors can positively affect the cognitive abilities. It seems that 5HT_{1A} autoreceptors are more sensible for pharmacologic influence. Thus in these treatment could be the partial agonists of 5HT_{1A} receptor successful since – because of their characteristic – they probably can stimulate the presynaptic 5HT_{1A} receptors function and inhibit the 5HT_{1A} postsynaptic receptors function as well.

The aim of this thesis is to highlight the different characteristics of the 5HT_{1A} autoreceptors and 5HT_{1A} heteroreceptors in the context of their pharmacological affection and related potential role of the partial agonists of 5HT_{1A} receptor in the treatment of schizophrenia, anxiety, depression and cognitive deficit.

Key words: 5HT_{1A} receptor, schizophrenia like behavior, cognitive functions, animal model

Seznam zkratek

AC	adenylátcykláza
Ach	acetylcholin
ACTH	adenokortikotropní hormon
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionát
BP	vazebná kapacita („binding potential“)
CAMKII	Ca^{2+} /kalmodulin-dependentní proteinkináza II
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
CNS	centrální nervová soustava
DA	dopamin
DAG	1,2-diacylglycerol
FC	úloha strachového podmiňování („fear conditioning“)
GABA	gamma-aminomáselná kyselina
GDP	guanosindifosfát
GIRK	draslíkový kanál asociovaný s G-proteinem
Glu	glutamát
GPCRs	receptory spřažené s heterotrimerickými G-proteiny
GTP	guanosintrifosfát
H ₂ O ₂	peroxid vodíku
IP ₃	inositol-1,4,5-trifosfát
LTP	dlouhodobá potenciace („long-term potentiation“)
MAO	monoaminoxidáza
MAO-I	inhibitory monoaminoxidázy („moniamine oxidase inhibitors“)
MK-801	dizocilpin
MWM	Morrisovo vodní bludiště („Morris water maze“)
NAN190	1-(2-methoxyfenyl)-4-(4-ftalimidobutyl)piperazin
NMDA	N-methyl-D-aspartát
NO	oxid dusnatý
PA	úloha pasivního vyhýbání („passive avoidance“)
PCP	fencyklidin
PIP ₂	fosfatidylinositol-4,5-bisfosfát
PKA	proteinkináza A
PKC	proteinkináza C
PLC	fosfolipáza C
SERT	membránový přenašeč pro serotonin
SSRI	selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu („selective serotonin reuptake inhibitors“)
S15535	1-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-8-yl)-4-(2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-2-yl)piperazin
WAY100635	<i>N</i> -[2-[4-(2-methoxyfenyl)-1-piperazinyl]ethyl]- <i>N</i> -(2-pyridyl)cyklohexancarboxamid
5-HT	serotonin (5-hydroxytryptamin)
8-OH-DPAT	8-Hydroxy- <i>N,N</i> -dipropyl-2-aminotetralin

Abstrakt	4
Abstract.....	5
Seznam zkratek.....	6
Obsah	7
1 Úvod.....	8
1.1 Serotoninové receptory a jejich mechanismy přenosu signálu	9
1.2 Počátky farmakologického výzkumu týkajícího se serotoninergního systému	10
1.3 Dnešní možné farmakologické ovlivnění serotoninergního systému.....	11
2 Obecná charakteristika 5HT1A receptoru.....	12
2.1 Struktura 5HT1A receptoru.....	12
2.2 Posttranslační úprav	12
2.3 Mechanismy účinku	14
2.3.1 Aktivace a modulace 5HT1A receptoru	14
2.3.2 Funkce 5HT1A receptoru	14
2.4 Funkce s ohledem na lokalizaci	15
2.4.1 Ovlivnění výlevu dalších neurotransmiterů prostřednictvím 5 HT1A heteroreceptorů....	16
3 Role 5HT1A receptoru ve fyziologických a behaviorálních funkcích.....	17
3.1 Role 5HT1A receptoru v kognitivních funkcích – paměť	18
4 Úloha 5HT1A receptoru v onemocněních CNS.	21
4.1 Afektivní poruchy – úzkost a deprese	21
4.1.1 Schizofrenie a Alzheimerova choroba	21
5 Možnost farmakologického ovlivnění funkcí CNS prostřednictvím 5HT1A receptorů.....	22
5.1 Afektivní poruchy – úzkost a deprese	23
5.2 Alzheimerova choroba – kognitivní funkce	24
5.3 Schizofrenie – kognitivní funkce	25
5.3.1 Glutamátergní hypotéza schizofrenie	25
5.3.1.1 Glutamátergní hypotéza – animální modely	26
5.3.1.1.1 Neurovývojový animální model schizofrenie.....	26
5.3.1.1.2 Genetický model schizofrenie týkající se NMDA receptorů	27
5.3.1.1.2.1 Molekulární souvislost mezi NMDA receptory a 5HT1A receptory.....	27
5.3.1.1.3 Farmakologický model schizofrenie týkající se NMDA receptorů.....	28
5.3.1.1.3.1 Role 5HT1A receptoru ve farmakologickém animálním modelu schizofrenie.....	29
5.3.1.1.3.2 Účinek parciálních agonistů 5HT1A receptoru u lidí.....	30
6 Závěr.....	32
Přehled použité literatury.....	33

1 Úvod

Od poloviny 19. století bylo fyziologům známo, že během procesu srážení krve sérum obsahuje látku, která způsobuje stah hladké svaloviny cév vedoucí ke zvýšenému napětí. Tato vasokonstrikční látka byla často označována "vasotonin". Roku 1937 italští vědci (Erspamer a Asero) studovali látku, nalézající se ve vysokých koncentracích v chromafinních buňkách střevní (enterické) sliznice a nazvali ji proto enteramin. Na přelomu 19. a 20. století se zjistilo, že zdrojem této látky jsou krevní destičky a v roce 1940 (Rapport, Green a Page) izolovali a charakterizovali tuto látku. Následně v roce 1948 na základě objevu této látky v krevní plasmě (séru) a jejímu vlivu na napětí hladkého svalstva (tonus) ji pojmenovali serotonin. Posléze i italští vědci dospěli k názoru, že enteramin je ve skutečnosti serotonin. Serotonin byl následně roku 1953 objeven i v centrální nervové soustavě (Twarog a Page), což je považováno za jeden z nejvýznamnějších objevů v historii neurověd (Mohammad-Zadeh et al., 2008; Pithadia & Jain., 2009; Pucadyil et al., 2005). Od této doby došlo ve výzkumu serotoninu k obrovskému pokroku a serotonin je i nadále předmětem výzkumu mnoha vědeckých pracovišť.

Většina serotoninu (přibližně 90 %) se nalézá v trávicím traktu, kde stimulací kontrakce hladkých svalů reguluje střevní pohyby. Dále se serotonin nachází v krevních destičkách (trombocytech), ze kterých je vylučován při poranění, kdy působí jako vasokonstriktor, a tak napomáhá zástavě krvácení. Serotonin je také přítomen v serotoninergních neuronech centrální nervové soustavy (CNS) (Rokyta, 2008).

Serotonin chemicky 5-hydroxytryptamin obsahuje ve své struktuře jednu aminoskupinu a řadí se tak mezi biogenní monoaminy konkrétně indolaminy. Serotonin je syntetizován z tryptofanu v buňkách střevního traktu a CNS. Zatímco krevní destičky tuto schopnost nemají a vyplavený serotonin je jimi vychytáván a uchován (Rokyta, 2008).

Tryptofan je aktivně transportován přes hematoencefalitickou bariéru a posléze dochází k jeho přeměně tryptofanhydroxylázou na 5-hydroxytryptofan a ten je pak 5-HTP dekarboxylázou konvertován na serotonin (Mohammad-Zadeh et al., 2008). Tato esenciální aminokyselina je obsažena v některých potravinách (např. krůtím mase, banánech, rajčatech a dalších). V šišince (epifyze) ještě dochází ke konverzi serotoninu na hormon melatonin, který se vytváří převážně v noci. Uvádí se, že melatonin zlepšuje kvalitu spánku, synchronizuje biologické hodiny a působí jako antioxidant (Pithadia & Jain, 2009).

Serotonin působí jako neurotransmiter a i přes jeho nepatrný výskyt v CNS, se zdá, že jeho role je zde podstatná. Nejbohatší na serotonin jsou rafeální jádra v mozkovém kmeni a odtud vedou četné projekční serotoninergní dráhy do mnoha oblastí mozku, včetně hypotalamu zajišťujícím homeostázu organismu, limbického systému podílejícím se na emočních reakcích a paměti a do mozkové kůry zajišťující vyšší kognitivní funkce (Rokyta). V těchto strukturách ovlivňuje serotonin výlev dalších nervových mediátorů jako dopaminu, acetylcholinu, glutamátu, kyseliny gama-aminomáselné (GABA) a

noradrenalinu. Proto se zdá, že serotonin hraje v CNS klíčovou roli spíše jako neuromodulátor než klasický neurotransmitter (Meneses & Perez-Garcia, 2007).

Není proto překvapivé, že se serotonin účastní regulací mnoha funkcí od regulace kardiovaskulárního systému, dýchací soustavy a termoregulace až po ovlivňování chování. Například spánkového cyklu, příjmu potravy, sexuální aktivity a emocí (radosti, smutku, agrese). Serotonin se také podílí na řízení kognitivních funkcí (Pucadyil et al., 2005).

Z výše uvedeného je vidět jak široké může být působení serotoninergního systému působícím prostřednictvím mnoha svých membránových receptorových podtypů lokalizovaných v centrálním nervovém systému, periferním systému i v neneuronálních tkáních (Pucadyil et al., 2005).

V této práci nejdříve obecně pojednám o serotoninergním systému a jeho možném farmakologickém ovlivnění. Posléze se zaměřím na 5HT1A receptor. Neboť tento receptor je exprimován v rafeálních jádrech a tato významná pozice mu tak umožňuje regulovat hladinu serotoninu v CNS.

1.1 Serotoninové receptory a jejich mechanismy přenosu signálu

Serotoninové (5-HT) receptory se dělí do sedmi rodin (5HT1-7) v jejichž rámci bylo identifikováno nejméně 14 receptorových podtypů, které se liší strukturou, distribučním vzorcem (lokalizací), farmakologií a mechanismem přenosu signálu buňkou. Pouze receptory rodiny 5HT3 jsou ligandem řízené iontové kanály (ionotropní). Propustné pro sodné a draselné ionty. Aktivace 5HT3 receptorů tak vede k depolarizaci buněčné membrány. Ostatní rodiny receptorů jsou spřaženy s heterotrimerickými G-proteiny (metabotropní) (Pithadia & Jain, 2009, Hoyer et al., 2002). Přenos signálu pomocí heterotrimerických G proteinů (GPCRs) je jedním z nejrozšířenějších mechanismů signální transdukce, tedy přenosu signálu z vnější strany buňky směrem dovnitř.

Strukturně jsou GPCRs glykoproteinové řetězce procházející sedmkrát membránou. Po vazbě ligandu dochází ke změně konformace receptoru a tak k aktivaci G-proteinu, skládajícího se z podjednotek α , β a γ . Na α podjednotce G-proteinu dojde k výměně GDP guanosindifosfátu (GDP) za guanosintrifosfát (GTP). Po výměně nukleotidů dojde k rozpadu $\alpha\beta\gamma$ komplexu na volnou α podjednotku a $\beta\gamma$ dimer, které dále přenášejí signál směrem do buňky. Zatímco komplex $\beta\gamma$ je obdobný u většiny G-proteinů, jednotlivé G-proteiny se liší typem α podjednotky, které aktivují odlišné efektorové molekuly, a tedy odlišné signální kaskády, čímž docházím k různým buněčným odpovědím (Hynie, 2001).

Některé rodiny serotoninové receptorů se odlišují právě aktivací určitého typu α podjednotky. Receptory rodiny 5HT1 se dělí ještě na podtypy (1A, 1B, 1D, 1E, 1F) a jsou spojeny s G-proteinem třídy $G_i/o\alpha$ jehož α podjednotka inhibuje adenylátcyklázu (AC) (Hannon & Hoyer, 2008).

AC je enzym katalyzující přeměnu adenosintrifosfátu (ATP) na cyklický adenosinmonofosfát (cAMP). cAMP je nejrozšířenější druhý posel, který aktivuje specifickou proteinkinázu (především

proteinkinázu A, PKA). PKA fosforyluje různé substráty, čímž je zajištěna amplifikace (zesílení) buněčného signálu (malá).

Naopak rodiny serotoninových receptorů 5HT4, 5HT6 a 5HT7 jsou spojeny s G-proteiny třídy Gs α , kde α podjednotka stimuluje aktivitu AC, a tak dojde ke zvýšení hladiny cAMP v buňce. Rodina 5HT2 receptorů je spřažena s proteiny třídy Gq/11 jejíž aktivace vede k aktivaci fosfolipázy C (PLC). PLC katalyzuje přeměnu fosfolipidu fosfatidylinositol-4,5-bisfosfátu (PIP2) na 1,2-diacylglycerol (DAG) a inositol-1,4,5-trifosfát (IP3), což jsou také druzí poslové v buněčné signalizaci. U rodiny 5-HT5 přesný mechanismus přenosu buněčného signálu stále není znám, ale pravděpodobně je také spojen s G-proteinem (Hannon & Hoyer., 2008; Hoyer et al., 2002 Pithadia & Jain, 2009).

Elektrofyzilogické studie ukazují, že aktivace receptorů rodiny 5HT1A-1F vede k hyperpolarizaci buněčné membrány a tím k možnému snížení dráždivosti buňky a k inhibiční neurotransmisi. Zatímco aktivace 5HT2 rodiny (2A,2B,2C), rodiny 5HT3 (3B), 5HT4 a 5HT7 vede k depolarizaci, což může vést ke vzniku akčního potenciálu a přenosu vzruchu (Hoyer et al., 2002).

Aktivace a inhibice těchto receptorů tak vyvolává řadu fyziologických odpovědí na molekulární úrovni až po úroveň organismu, a jelikož narušení serotoninergního systému je spojováno s etiologií mnoha neuropsychiatrických poruch. Příkladem mohou být schizofrenie, migréna, deprese, úzkost, sebevražedné chování, infantilní autismus, poruchy příjmu potravy, a obsedantně kompulzivní poruchy, jsou mnohé z těchto receptorů předmětem farmakologického výzkumu (Pucadyil et al., 2005).

1.2 Počátky farmakologického výzkumu týkajícího se serotoninergního systému

Z hlediska farmakologie je významné odstraňování uvolněného serotoninu, jenž je zajištěno membránový přenašeč (SERT) a dále enzymem monoaminoxidázou (MAO), která degraduje monoaminy, zde hlavně MAO-A konvertuje serotonin na 5-hydroxyindolacetaldehyd. Regulace těchto mechanismů je tedy významná v ovlivňování hladiny serotoninu (Mohammad-Zadeh et al., 2008).

S tím souvisí i objev antidepresivních účinků. Na nich zřejmě měla zásluhu látka iproniazid, která působí jako inhibitor MAO. Tato látka byla původně podávána jako lék pacientům s tuberkulózou, přičemž bylo objeveno, že má i antidepresivní účinky (Dally, 1958). V pochopení depresivních stavů se také angažovala kolem roku 1956 látka reserpin, která byla izolována z kořene rostliny (*Rauwolfia serpentina*), která je v Indii už staletí používána k navození pocitu zklidnění. Tato látka způsobuje depleci monoaminu v nervovém zakončení a u pacientů byla předepisována ke snížení krevního tlaku. Zjistilo se ale, že po jejím užívání dochází u pacientů k nežádoucím vedlejším účinkům vedoucí k rozvoji deprese,

kteřá často v mnoha případech končila sebevraždou. Jejích zklidňujících účinků si všimli a začali využívat psychiatři v léčbě nemocných trpících schizofrenií nebo manickou fází maniodepresivní psychózy. Rozvoj vedlejších účinků si pohlídlí kontrolou stavu svých pacientů. Tato látka byla také označena za ataraticum, neboť oproti hypnotikům nebo sedativům nemá uspávací účinek, ale spíše vyvolává klidný jasný stav mysli (ataraxii). Někteří ji také nazvali chemickou svírající kazajkou (Vinař, 2010).

1.3 Dnešní možné farmakologické ovlivnění serotoninergního systému

V současné době mnoho antidepresiv účinkuje na principu zvýšení hladiny serotoninu, právě blokováním zpětného vychytávání serotoninu ze synaptické šterbiny („selective serotonin reuptake inhibitors“, SSRI). Tato antidepresiva jsou dnes nejčastěji předepisována. Další skupina antidepresiv se zaměřuje na inhibici odbourávání serotoninu enzymem MAO. A tak zvyšují koncentraci serotoninu v presynaptických zakončení a také v synaptické šterbině („monoamine oxidase inhibitors“, MAO-I)-(Pithadia & Jain, 2009).

Pozoruhodné symptomy nastávají také po požití drogy zvané LSD (diethylamid kyseliny lysergové), stimulující činnost zejména 5HT_{2A} receptorů. Po požití LSD dochází ke zkreslení vizuálního vnímání (zrakovým halucinacím) a příznakům, které se podobají schizofrenii. Vznikla proto úvaha, že by ovlivnění serotoninergního systému, prostřednictvím těchto receptorů, bylo možné zvládnout některé příznaky schizofrenie. V důsledku toho byla rozvinuta antipsychotika působící inhibičně na tyto receptory (například clozapin, risperidon, ritanserin)-(Pithadia & Jain, 2009). Také tři hlavní symptomy Parkinsonovy choroby jakými jsou rigidita, tremor a bradykineze se zdají být zprostředkovány přes 5HT_{2A} a tedy inhibice těchto receptoru, se zdá být potenciální léčbou této choroby. Dále i stimulace 5HT_{1A} receptoru by mohla pomoci v léčbě tohoto onemocnění (Ohno, 2011).

Léčiva nazývaná antiemetika (ondasetron, tropisetron) působí inhibičně na 5HT₃ receptory a zvláštní význam mají v minimalizaci nausey a zvracení vyvolávané chemoterapií. Významný je také sumatriptan, stimulující 5HT_{1D} receptor, který je velmi účinný v léčbě migrény. Farmakologické ovlivnění serotoninových receptorů se zdá být účinné i v léčbě závislosti, bolesti, kardiovaskulárního systému, obezity, diabetu a dalších (Pithadia & Jain, 2009).

Z těchto dosavadních nálezů vyplývá, jak rozmanité může být působení serotoninergního systému působícího prostřednictvím mnoha svých receptorových podtypů, o jejichž funkci zatím mnoho nevíme. A právě prostřednictvím látek ovlivňujících tyto receptory poznáváme jejich možnou funkci v organismu.

Dnešní neurofarmakologický výzkum se zaměřuje na studium 5HT_{1A} receptoru, neboť, jak již bylo zmíněno, je tento receptor ve velké míře exprimován mimo jiné i na serotoninergních rafeálních

jádrech mozkového kmene (Varnas et al., 2004). Tato klíčová pozice mu tak umožňuje ovlivňovat hladinu serotoninu v projekčních oblastech. Dále se 5HT1A receptor vyskytuje ve strukturách důležitých pro řízení kognitivních funkcí. Kde ovlivňuje výlev dalších neurotransmiterů (Meneses & Perez-Garcia, 2007). 5HT1A receptor je považován za hlavní inhibiční serotoninový receptor. Tudiž jeho stimulací, či naopak inhibicí, může docházet k zajímavému ovlivnění mnoha fyziologických funkcí týkajících se chování i neuropsychiatrických poruch (Akimova et al., 2009).

2. Obecná charakteristika 5HT1A receptoru

2.1 Struktura 5HT1A receptoru

Struktura 5HT1A receptoru je obdobná jako u GPCRs. 5HT1A receptor je složen ze sedmi transmembránových α -helixových podjednotek. N-konec řetězce vyčnívá do extracelulárního prostoru, zatímco C-konec do cytoplazmy a celkem obsahuje tři extracelulární a tři intracelulární smyčky.

Vazebná místa 5HT1A receptoru se nacházejí uvnitř transmembránových domén. Aminokyseliny Asp82, Asp116 a Ser199 se zdají být esenciální pro vazbu serotoninu a případně dalších agonistů, ale ne pro vazbu antagonistů jako např. pindolol (Ho et al., 1992). Na počátku druhé intracelulární smyčky se vyskytuje tzv. DRY motiv obsahující aminokyseliny aspartát, arginin a tyrosin. Po aktivaci receptoru ligandem, dojde ke konformační změně receptoru a DRY motiv se zřejmě účastní aktivace G-proteinu, který se posléze naváže na druhou a třetí intracelulární smyčku (Pucadyil et al., 2005)-(Obr.1).

2.2 Posttranslační úpravy

Mezi významné posttranslační modifikace 5HT1A receptoru patří palmitoylace, N-glykosylace, tvorba disulfidických můstků a fosforylace.

Při palmitoylaci dochází k připojení zbytku kyseliny palmitové na -SH skupinu cysteinu. V experimentu došlo k vytvoření mutantů, kteří postrádali dva konzervované zbytky konkrétně Cys417 a Cys420. Tyto zbytky se účastní palmitoylace 5HT1A receptoru. Takto vytvoření mutantů nebyli schopni interakce s Gi-proteinem, tudíž nepřenášeli signál po vazbě ligandu. Tato studie tak poukazuje na důležitost této postranslační modifikace (Papoucheva et al., 2004). Někteří autoři se i domnívají, že tímto způsobem vzniká čtvrtá intracelulární smyčka receptoru (Pucadyil et al., 2005).

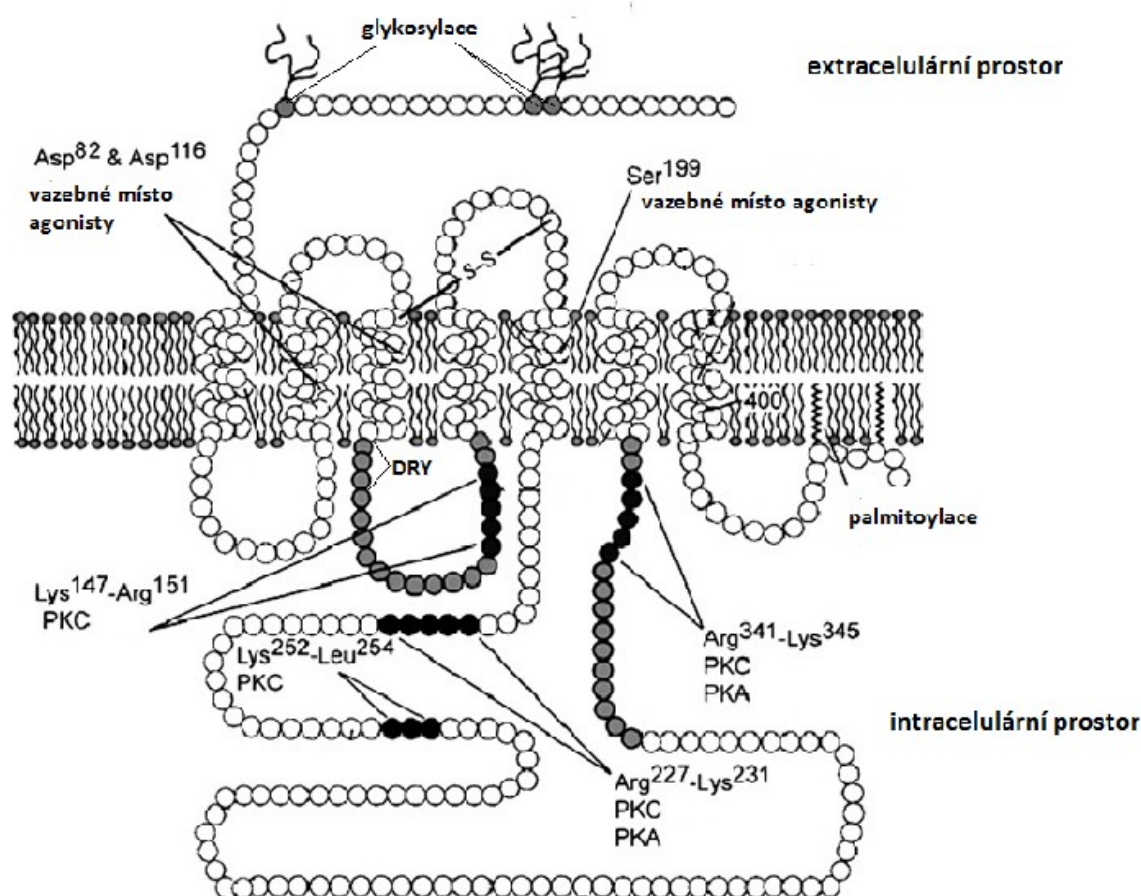
Na N-konci dochází na třech možných místech k N-glykosylaci, což je specifický typ glykosylace, během které jsou cukry vázány na aminokyselinu asparagin (Pucadyil et al., 2005)-(Obr. 1).

Podle některých autorů vzniká disulfidická vazba mezi Cys187 a Cys109 a tato vazba by se mohla podílet na stabilizaci konformace 5HT1A receptoru (Pucadyil et al., 2005).

5HT1A receptor je také fosforylován. Za fosforylaci jsou zodpovědné tři proteinkinázy PKC, PKA a GRK („G protein coupled receptor kinases“). Zdá se, že na lidském 5HT1A receptoru jsou

přítomna čtyři vazebná místa pro PKC a dvě pro PKA (Raymond et al., 1999)-(Obr.1). Takto fosforylovaný receptor může podléhat dalšímu vlivu arrestinů (intracelulárních proteinů), které se translokují k membráně a stabilizují fosforylovanou formu receptoru, která tak neinteraguje s G-proteinem, tím dochází k desenzitizaci receptoru. Desenzitizace může vést buď k internalizaci, kdy je fosforylovaný receptor translokován do cytoplazmy. Nebo až k down-regulaci, kdy se sníží celkový počet receptorů nepřetrvávajících v žádném buněčném kompartmentu, ze kterého by se mohly vracet zpět do membrány (Mysliveček, 2009)

Z hlediska farmakologie je důležité, že k desenzitizaci dochází při opětovném nebo dlouhodobém působení vysokých koncentrací agonistů, což může vyvolat až neúčinnost dalších dávek agonistů (Wenke et al., 1983).



Obr. 1: Struktura 5HT1A receptoru. 5HT1A receptor je tvořen sedmi transmembránovými α -helixovými podjednotkami, třemi extracelulárními a třemi intracelulárními smyčkami. Na začátku druhé intracelulární smyčky se vyskytuje DRY motiv, který se zřejmě účastní aktivace G-proteinu. Vazebná místa se nachází uvnitř transmembránových domén. Na N-konci jsou potenciální místa, kde může dojít k N-glykosylaci. Na C-konci dochází k palmitoylaci, a tak k vzniku pomyslné čtvrté intracelulární smyčky. Šedé oblasti prezentují kontaktní místa pro interakci s G-proteinem a černé oblasti znázorňují možná místa, kde dochází k fosforylaci proteinu zprostředkované proteinkinázami. Předpokládaná disulfidická vazba by se mohla uplatnit ve stabilizaci konformace receptoru (převzato a upraveno podle Pucadyil et al., 2005).

2.3 Mechanismy účinku

2.3.1 Aktivace a modulace 5HT1A receptoru

5HT1A receptor je spřažen s G-proteinem, především třídy Gai/o což potvrzují studie uvedené níže. 5HT1A exprimované v *E. coli* interagovaly s různými podtypy α podjednotek G proteinů v následujícím pořadí $\alpha i3 > \alpha i2 > \alpha i1 \gg \alpha o \gg \alpha s$. Experimenty prováděné se savčími buňkami ukazují interakci v tomto pořadí $\alpha i3 > \alpha i2 \sim \alpha i1 \sim \alpha o > \alpha z \gg \alpha s$. Tyto studie naznačují, že u 5HT1A receptoru nedochází k interakci s αs podjednotkou a 5HT1A receptor interaguje především z Gai/o (Pucadyil et al., 2005)

Ovšem zde je třeba pro úplnost dodat, že hierarchie interakcí 5HT1A receptoru s různými typy α podjednotek, se může lišit podle typu tkáně, kterou studujeme, neboť v hypotalamu byla nalezena interakce mezi 5HT1A receptorem a αz podjednotkou G-proteinu (Serres et al., 2000).

2.3.2 Funkce 5HT1A receptoru

Hlavním transdukčním mechanismem 5HT1a receptoru je inhibice AC a tím následné snížení hladiny cAMP v buňce (Fargin et al., 1989).

Některé studie naznačují, že 5HT1A receptor dokonce i může aktivovat AC, čímž zvyšuje hladinu cAMP, ale zřejmě zde závisí na specifickém buněčném prostředí a na míře exprese určitého typu AC v buňce (Raymond et al., 2001). Například stimulace tvorby cAMP v hipokampu je dána do souvislosti s expresí ACII (Albert et al., 1999).

Dalším možným mechanismem 5HT1A receptoru je stimulace, ale i inhibice PLC. Aktivace PLC vede k produkci IP3 a DAG a tedy následnému zvýšení intracelulární koncentrace Ca^{2+} a aktivaci proteinkinázy C (PKC), což stimuluje řadu dalších buněčných dějů spojených s touto signální kaskádou (Albert et al., 1996). Aktivace PKC je pravděpodobně zprostředkována přes $\beta\gamma$ podjednotky G proteinů (Raymond et al., 2001).

Dále se 5HT1A receptor účastní regulace několika iontových kanálů: K^+ kanálů, Cl^- kanálů a Ca^{2+} kanálů (Raymond et al., 1999). Aktivací 5HT1A receptoru může dojít k otevření K^+ kanálu (GIRK kanálů) v neuronech, prostřednictvím $\beta\gamma$ podjednotky G proteinů, a tímto způsobem dochází k hyperpolarizaci buněčné membrány (Barnes & Sharp, 1999; Raymond et al., 2001). Dále může inhibovat napětově ovládané vápníkové kanály obou typů N i P/Q typ a i zde se zdá, že hraje roli $\beta\gamma$ podjednotka. 5HT1A receptor se také podílí i na stimulaci Na^+/K^+ ATPázy, produkci H_2O_2 , superoxidů, regulaci produkce NO a mnoha dalších buněčných odpovědí (Raymond et al., 2001).

Podstatné je, že hlavním mechanismem aktivace 5HT1A receptoru je inhibice AC vedoucí k snížení hladiny cAMP a tím k poklesu přenosu signálu v buňce, ačkoliv v některých případech se mohou

signalizační kaskády vedoucí od 5HT1A receptoru lišit v závislosti na buněčném typu, v jehož membráně se receptor vyskytuje (Raymond et al., 2001).

2.4 Funkce s ohledem na lokalizaci

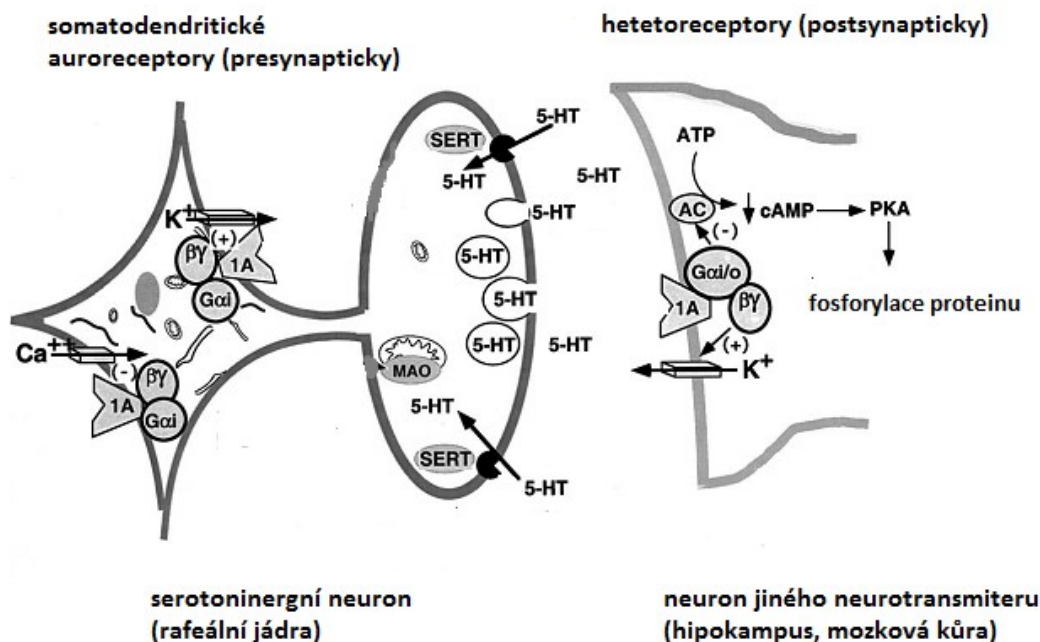
5HT1A receptor je distribuován převážně v CNS. Najdeme ho také v periferní nervové soustavě (Hannon & Hoyer, 2008). Přítomnost mRNA kódující 5HT1A receptor byla zjištěna v lymfatické tkáni, střevě, svalstvu, ledvině a zejména v několika oblastech mozku (Pucadyil et al., 2005).

V CNS se 5HT1A receptor ve vysoké hustotě vyskytuje v rafeálních jádrech a v předním mozku v oblastech limbického systému jako hipokampu, amygdale, septu, hypothalamu a mozkové kůře. V nízkých hustotách se 5HT1A receptor nachází v bazálních gangliích, substantia nigra a v dospělém mozečku, jež jsou součástí extrapyramidového systému zodpovědného za udržení svalového napětí (tonu) a koordinaci pohybů. Na nervových synapsích se 5HT1A receptory vyskytují presynapticky jak formě autoreceptorů, tak i postsynapticky ve formě heteroreceptorů (Riad et al., 2000).

Autoreceptory se vyskytují presynapticky a jsou citlivé pouze na neurotransmiter syntetizovaný neuronem, v jehož membráně se vyskytují a mohou tak zprostředkovávat zpětnovazebnou regulaci. Zatímco heteroreceptory jsou lokalizovány v membráně přilehlého neuronu obsahujícím neurotransmiter odlišný od toho, kterým jsou aktivovány. 5HT1A autoreceptory jsou někdy označovány jako somatodendritické, neboť se nacházejí na tělech a dendritech presynaptické membrány serotoninergního neuronu v rafeálních jádrech mozkového kmene. 5HT1A autoreceptory se vyskytují v mediálních rafeálních jádrech, která převážně inervují dorzální hipokampus, septum a hypothalamus, tak v dorzálních rafeálních jádrech účastnících se inervace frontální kůry, ventrálního hipokampu a striata (Millan, 2000). Toto jejich umístění je podstatné, neboť znamená možnost zpětnovazebné regulace syntézy a uvolňování serotoninu (Chaput et al., 1986). 5HT1A autoreceptory tak hrají naprosto klíčovou roli v řízení hladiny serotoninu v těchto cílových strukturách, což může následně ovlivňovat výlev dalších neurotransmiterů (Meneses & Perez-Garcia, 2007). Aktivace těchto autoreceptorů vede k poklesu aktivity neuronu a výdeje serotoninu (Casanovas et al., 2000). Zdá se však, že tento proces není spojen s inhibicí AC (Clarke et al., 1996), ale s aktivací K^+ kanálu přes G protein (GiRK), což vede k hyperpolarizaci, snížení frekvence akčních potenciálů a uvolňování serotoninu v projekčních oblastech (Adell et al., 2002). Dále stimulací těchto receptorů dochází k inhibici napěťově ovládaných vápníkových kanálů a tak k redukci chemické synapse a vylití neurotransmiteru (Hensler, 2003)-(Obr. 2).

Postsynapticky jsou 5HT1A receptory přítomny v oblastech předního mozku, zejména v limbickém systému a frontální kůře, kde jsou umístěny na pyramidových a granulárních neuronech hipokampu a korových pyramidových neuronech (Palchadhuri & Flugge, 2005). Výskyt 5HT1A receptorů jako heteroreceptorů na glutamatergních pyramidových neuronech a GABAergních interneuronech ve vrstvách prefrontální kůry ovlivňuje výlev těchto neuropřenašečů (de Almeida &

Mengod, 2008). Aktivací 5HT1A postsynaptických receptorů dochází k hyperpolarizaci (Andrade & Nicoll, 1987), otevřením K^+ kanálů a ke snížené produkci cAMP inhibicí AC (Clarke et., al 1996). Výsledkem činnosti postsynaptických 5HT1A receptorů je snížení výdeje glutamátu (Matsuyama et al., 1996) nebo GABA (Meltzer & Sumiyoshi, 2008). Dále aktivací 5HT1A receptorů dochází k inhibici vstupu Ca^{2+} do nervového zakončení a tím k redukci uvolnění neurotransmiterů (Schechter et al., 2002)- (Obr. 2).



Obr. 2: Lokalizace serotoninových 5HT1A receptorů. Somatodendritické 5HT1A receptory jsou umístěny presynapticky na serotoninergních rafeálních jádrech, což jim umožňuje regulovat hladinu serotoninu. Oproti tomu 5HT1A heteroreceptory se vyskytují postsynapticky a mohou tak ovlivňovat výlev dalších neuropřenašečů (převzato a upraveno podle Hensler, 2003).

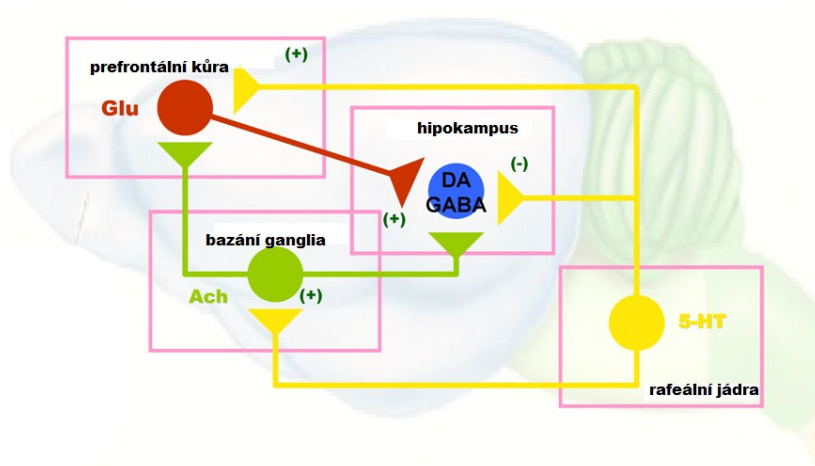
2.4.1 Ovlivnění výlevu dalších neurotransmiterů prostřednictvím 5HT1A heteroreceptorů

Ukazuje se, že látky schopné modulovat funkci 5HT1A receptoru ovlivňují výlev mnoha neurotransmiterů. Agonista 5HT1A receptoru například 8-OH-DPAT aktivuje receptor podobně jako endogenní látky. Naopak antagonist 5HT1A receptoru například WAY100635 brání účinku agonistů i endogenních látek. Parciální agonisté 5HT1A receptoru například buspiron a tandospiron mají pouze částečnou schopnost aktivovat receptor, tudíž vyvolávají nižší biologickou odpověď (Martínková, 2007).

Ukázalo se, že po podání selektivního agonisty 8-OH-DPAT morčatům a potkanům, u nich způsobilo zvýšení výlevu Ach v mozkové kůře a hipokampu a tento efekt byl blokován selektivním WAY100635 i některými neselektivními antagonisty 5HT1A receptoru (Bianchi et al., 1990).

Zjistilo se také, že 5HT1A receptor se účastní modulace výlevu noradrenalinu. I zde aplikace agonisty 8-OH-DPAT, zvýšila uvolnění noradrenalinu v mnoha oblastech mozku včetně hypotalamu, hipokampu, frontální kůře a ventrální tegmentální oblasti (Barnes & Sharp, 1999).

A dokonce 5HT1A receptor ovlivňuje i výlev dopaminu. Studie ukazují, že stimulací 5HT1A receptoru došlo ke zvýšenému uvolnění dopaminu ve frontální kůře (Bantik et al., 2001).



Obr. 3: Hlavní serotonergní projekce ovlivňující struktury důležité pro paměť. Obrázek znázorňuje i modulační další neurotransmiterových systémů (DA, dopamin; Ach, acetylcholin; 5-HT, serotonin; Glu, glutamát; Gaba, kyselina gama-aminomáselná)-(převzato a upraveno podle Meneses & Perez-Garcia 2007).

3 Role 5HT1A receptoru ve fyziologických a behaviorálních funkcích

Vzhledem k umístění 5HT1A receptoru a jeho podílu na modulaci výlevu mnoha neurotransmiterů, není překvapivá jeho klíčová role v regulaci mnoha fyziologických a behaviorálních funkcí. Jsou jimi především termoregulace, neuroendokrinní funkce (Seletti et al., 1995), regulace krevního tlaku (Pucadyil et al., 2005), příjem potravy (Raymond et al., 1999), imunitní funkce (Iken et al., 1995), sexuální chování (Maswood et al., 1998), agrese (Miczek et al., 1998), deprese a úzkost (Heisler et al., 1998; Parks et al., 1998; Ramboz et al., 1998), kognitivní funkce včetně paměti a učení (Ogren et al., 2008) a mnoho dalších. Dále se ukazuje jeho význam při vývoji nervového systému a ochranou nervových buněk procházejících degenerací a apoptózou (Pucadyil et al., 2005).

V mnoha z těchto fyziologických a behaviorálních odpovědí stále není jasné, zda se jedná o presynaptický (5HT1A autoreceptorů) či postsynaptický mechanismus (Hoyer et al., 2002). Ze studií

zatím vyplývá, že aktivaci postsynaptických receptorů jsou zprostředkovány odpovědi jako zvýšený výlev neurotransmiterů noradrenalinu a acetylcholinu, zvýšená sekrece adrenokortikotropního hormonu (ACTH), jenž je ústředním stresovým hormonem (Barnes & Sharp, 1999). Mezi další postsynapticky zprostředkované odpovědi patří spontánní švihnutí ocasem („tail-flick“) a serotoninový (behaviorální) syndrom, který je způsoben nadměrně zvýšenou hladinou serotoninu. U zvířat se projevuje plochým držením těla, vzájemným přešlapováním předních končetin a kýváním hlavou (Hoyer et al., 2002). U člověka je spojován s širokou škálou symptomů včetně rozšíření zornic, pocením, zvýšenou srdeční činností, přehřátím, svalovým třesem, bolestí břicha, průjmami, zvracením, změnou psychického stavu (zmateností, hypománií- (lehce) povznesenou náladou a zvýšenou energií) a dalších příznaků od stěžejí rozeznatelných až po fatální (Boyer & Shannon., 2005).

Oproti tomu presynaptické autoreceptory pravděpodobně hrají roli při hyperfagie (přejídání se), což zejména podporují experimenty, kdy došlo k tomuto chování po injekčním podání agonisty 5HT_{1A} receptoru do rafeálních jader a tento názor podporují i další pokusy (Barnes & Sharp, 1999). Avšak ve spoustě těchto případů například u úzkosti a sexuálního chování se uvažuje o zapojení jak presynaptických tak i postsynaptických 5HT_{1A} receptorů (Barnes & Sharp, 1999).

3.1 Role 5HT_{1A} receptoru v kognitivních funkcích - paměť

Kognitivní (poznávací) funkce nám umožňují rozpoznávat, pamatovat si, učit se a přizpůsobovat se neustále měnícímu prostředí. Řadí se mezi ně například paměť, myšlení, řeč, orientace, pozornost a exekutivní funkce jako jsou schopnosti plánovat, organizovat, řešit problémy a řídit tak komplexní cílené chování (Rokyta, 2008; Mysliveček, 2009).

Jednou z možností jak studovat kognitivní funkce u zvířat je právě studium paměti. Z hlediska paměti hraje klíčovou roli mozková struktura hipokampus a to v deklarativní paměti, zejména epizodické, která se vztahuje k určité době, času a prostoru (jde o informace typu co, (komu), kdy a kde)- (Rokyta, 2008).

Pro studium paměti jsou dnes využívány nejrůznější experimentální úlohy. Například v úloze pasivního vyhýbání („passive avoidance“, PA) se zvíře učí aktivně vykonat nějakou činnost, aby se vyhnulo trestu. Při úloze strachového podmiňování („fear conditioning“, FC) je zvíře umístěno do boxu a po chvíli je mu aplikován šok. Poté je opět umístěno do tohoto boxu, se měří doba ztuhlosti („freezing“) zvířete. Ztuhlost zde odráží strach a tedy zapamatování si šoku. Při řešení těchto úloh jsou zapojeny struktury limbického systému včetně hipokampu. V úloze FC zejména amygdala, podílející se ve formování a uchování paměťových stop spojených s emočními prožitky (s emocionálním zabarvením) a významně ovlivňuje chování při strachu a radosti. Úlohy zaměřené na prostorovou paměť, které jsou pro toto studium nejvýznamnější, jsou mnohá bludiště. Například jedním z nejpoužívanějších je Morrisovo vodní bludiště („Morris water maze“, MWM), kde úkolem zvířete je zapamatovat si pozici ostrůvku

skrytého pod hladinou v bazénku naplněného vodou. Tato úloha je závislá zejména na hipokampu a právě někteří autoři považují prostorovou paměť u zvířat za specifický typ deklarativní paměti. (Ogren et al., 2008; Meneses & Perez- Garcia, 2007)

5HT1A receptor je exprimován v hipokampu. Zde může 5HT1A receptir modulovat aktivitu glutamátergních neuronů a to buď přímo prostřednictvím AC regulující funkci NMDA a AMPA glutamátergních receptorů v pyramidálních buňkách, účastnících se v prostředkování dlouhodobé potenciace („long-term potentiation“, LTP), anebo nepřímo změnou aktivity GABAergních interneuronů (Ogren et al., 2008). V mechanismu LTP, dochází aktivací NMDA receptorů ke zvýšení hladiny intracelulárního vápníku, čímž dochází k aktivaci hlavně Ca-kalmodulin-dependentní protein-kinázi II (CaMKII), dalších kináz a AC. Tato signální kaskáda může vést až k syntéze růstových faktorů a následnému dlouhodobému zesílení synaptického přenosu mezi dvěma neurony (Rokyta, 2008).

Některé experimentální studie v této souvislosti došly k závěru, že aktivací agonistou 5HT1A receptoru 8-OH-DPAT v dávce (0,1 mg/kg) se snížila aktivita PKA a CaMKII v hipokampu u potkanů trénovaných v úloze PA a tento efekt byl zvrácen antagonistou WAY100635 (Moyano et al., 2004). Dále došlo aktivací 5HT1A receptoru ke snížení aktivity CaMKII a snížení vodivosti AMPA receptorů i v pyramidálních neuronech prefrontální kůry (Cai et al., 2002). A naopak antagonisté 5HT1A receptoru NAN190 a WAY100635 rapidně zvýšily aktivitu PKA a CaMKII a toto zvýšení bylo následováno expresí AMPA podjednotky (GluR1) v hipokampu. Látky působící antagonisticky na postsynaptické 5HT1A receptory by tak mohly být prospěšné v léčbě kognitivního deficitu (Schiapparelli et al., 2005).

Z výše uvedených studií vyplývá, že aktivací postsynaptických 5HT1A receptorů dochází ke zhoršení paměti mechanismy zprostředkovanými na molekulární úrovni. To podporuje i studie, kdy byl podán injekčně agonista 8-OH-DPAT (1 mg/kg) do hipokampu. Tento způsob aplikace vedl k zřetelnému narušení výkonosti potkanů v radiálním bludišti, kdy je úkolem zvířete vyhnout se opakované návštěvě stejného ramene bludiště. Takto vyvolané narušení paměti bylo signifikantně rušeno antagonisty 5HT1A receptoru WAY10065 a NAN190 (Egashira et al., 2006)

5HT1A receptory jsou však nepostradatelné k vyladění kognitivních funkcí, neboť u geneticky upravených myší, postrádajících 5HT1A receptor, došlo k poškození prostorové paměti měřené v úloze MWM a Y-bludišti (Sarnyai et al., 2000).

Výsledky úloh PA, FC a WMW naznačují, že zde významně závisí na množství podaného látky (povětšinou agonisty 8-OH-DPAT)-(Meneses & Perez- Garcia; Ogren et al., 2008). Ukazuje se, že aplikace vysoké dávky agonisty 8-OH-DPAT (přibližně od 0,1 mg/kg) zhoršovala následně paměť u potkanů v úloze PA a tento efekt byl zvrácen antagonisty 5HT1A receptoru WAY100635 a pindolol (Misane & Ogren, 2000). V úloze FC opět vysoké dávky agonisty 8-OH-DPAT zhoršily výkonnost myší a i zde toto narušení mohlo být blokováno antagonistou WAY100635 (Ogren et al., 2008). Vysoká dávka agonisty 8-OH-DPAT (přibližně od 0,1 mg/kg) také zhoršila výkonnost zvířat v úloze MWM. Kdy se

předpokládá, že došlo k aktivaci postsynaptických 5HT1A receptorů exprimovaných v hipokampu (Carli & Samanin, 1992; Carli et al., 1995).

Naopak nízké dávky agonisty 8-OH-DPAT (v přibližném rozmezí 0,01-0,05 mg/kg) měly efekt opačný a zlepšovaly výkonnost zvířat v úloze PA (Madjid et al., 2006), v úloze strachového podmiňování a i v dalších úlohách zaměřených na učení a paměť (Ogren et al., 2008).

V experimentu, kdy byl tentokrát podán parciální agonista 5HT1A receptoru tandospironu před trénováním zvířete v úloze PA. Došlo naopak ke zhoršení výkonnosti paměti, ale tento efekt nebyl patrný, když byl tandospiron aplikován hned po tréninku. Výrazné narušení paměti bylo nejvíce patrné v dávkách 2,5 a 5 mg/kg. Také agonista 8-OH-DPAT v dávce 0,25 mg/kg měl obdobný vliv na výkonnost paměti jako tandospiron. Negativní vliv 8-OH-DPAT byl inhibován antagonistou 5HT1A receptoru BMY7378, který pokud byl podán sám, paměť neovlivnil. Autoři této studie se domnívají, že tato reverzibilní anterográdní amnézie, neboli neschopnost vstřípit si do paměti jakékoliv nové informace, vyvolané tandospironem a 8-OH-DPAT. Je zprostředkována postsynaptickými receptory (Mendelson et al., 1993). Také parciální agonista 5HT1A buspiron podaný v dávce 1 mg/kg zhoršil výkonost potkanů v úloze PA. I zde po podání agonisty 8-OH-DPAT v dávce 0,1 mg/kg posléze došlo ke zhoršení paměti u těchto zvířat. Tento negativní vliv 8-OH-DPAT byl opět výrazně rušen aplikací antagonistů WAY100635 a NAN190 (Otano et al., 1999). V dalším experimentu bylo sestaveno bludiště a naplněno vodou, tak aby v něm mohli potkani plavat. Podáním buspironu v dávce 1 mg/kg došlo opět ke zhoršení paměti potkanů v tomto bludišti (Kant et al., 1997).

Obecně lze říci, že nízké dávky agonisty typu 8-OH-DPAT mohou zlepšit výkonnost zvířat v úlohách zaměřených na testování učení a paměti, zatímco vysoké dávky ji naopak zhoršují. I vysoké dávky parciálních agonistů narušují výkonost kognitivních funkcí zvířat v experimentálních úlohách. Antagonisté 5HT1A receptoru obecně nemají vliv, zlepšují paměť či dokonce mohou zvrátit kognitivní deficit navozený vysokou dávkou 8-OH-DPAT. (Meneses & Perez- Garcia, 2007; Ogren et al., 2008).

Zřejmě zde při podání vysoké dávky agonistů i parciálních agonistů 5HT1A receptoru dochází k aktivaci jak presynaptických autoreceptorů, tak i postsynaptických 5HT1A heteroreceptorů a tím k následnému negativnímu ovlivnění výlevu nervových mediátorů jako acetylcholinu, glutamátu, GABA, dopaminu, noradrenalinu zapojených v učení a paměti. Naopak nízké dávky agonisty 8-OH-DPAT aktivují pouze 5HT1A autoreceptory a tak sníží výlev serotoninu v cílových oblastech, což možná souvisí se zlepšením paměti a učení. (Meneses & Perez- Garcia, 2007; Ogren et al., 2008).

Zdá se tedy, že presynaptické 5HT1A autoreceptory v rafeálních jádrech jsou více citlivé k účinku agonisty a tedy k farmakologickému ovlivnění, než postsynaptické. To zřejmě souvisí s jejich větší receptorovou rezervou, kdy k plnému farmakologickému efektu stačí obsazení jen určitého, menšího počtu receptorů (Meller et al., 1990; Yocca et al., 1992).

4 Úloha 5HT1A receptoru v onemocněních CNS

Abnormality 5HT1A receptorů zřejmě souvisí s mnoha neuropsychiatrickými poruchami včetně afektivních (například úzkost a deprese) a schizofrenií, kde zřejmě souvisí také s narušením kognitivních funkcí, a tak se předpokládá jejich role i v Alzheimerově chorobě (Borg, 2008)

4.1. Afektivní poruchy – úzkost a deprese

Mezi nejpoužívanější experimentální úlohy zkoumající míru úzkosti u zvířat patří bludiště ve tvaru kříže s otevřenými a uzavřenými rameny (vyvýšené křížové bludiště), delší pobyt v uzavřených ramenech se dává do souvislosti s vyšší mírou úzkosti. Další úlohou je test otevřeného pole, kdy je zvíře umístěno do arény a zaznamenává se jeho spontánní aktivita. U knockout myši postrádajících 5HT1A receptor došlo k rozvoji úzkostného chování, zvířata trávila méně času v otevřených ramenech, prozkoumáváním nových objektů a snažila se vyhnout stresujícím situacím (Heisler et al., 1998; Parks et al., 1998; Ramboz et al., 1998), zatímco nadměrná exprese 5HT1A receptorů, vedla ke snížení anxiety (Kusserow et al., 2004). Nachází se zde i možná souvislost mezi absencí 5HT1A receptoru v kritickém období postnatálního vývoje, a tak narušením kontroly emocí, až vzniku úzkosti (Akimova et al., 2009).

V dalších pokusech zkoumajících emocionalitu zvířat, vykazovaly naopak knockout myši antidepresivní chování. V těchto úlohách jsou zvířata nejprve vystavena stresu, buď pověšením za ocásek („tail suspension test“), nebo nuceným plaváním v nádobě s vodou („forced swim test“), toto je opakováno a měří se jejich snaha o vyproštění. V obou z těchto testů došlo ke zvýšené snaze o únik, což se považuje za snížení pocitů beznaděje v depresivních stavech (Heisler et al., 1998; Parks et al., 1998; Ramboz et al., 1998). Tyto experimenty poukazují na nezbytnou roli 5HT1A receptoru v regulaci a kontrole emocí.

4.2 Schizofrenie a Alzheimerova choroba

Významnou roli zřejmě hraje 5HT1A receptor ve schizofrenii, neboť většina postmortem studií dokládá jeho zvýšenou hustotu zejména ve frontální a temporální kůře u pacientů se schizofrenií (Bantick et al., 2001; Gurevich et al., 1997; Hashimoto et al., 1991). Na zvýšení vazebné kapacity („binding potential“, BP) 5HT1A receptoru v korových oblastech u těchto pacientů poukazují i některé studie s použitím zobrazovacích technik PET (pozitronová emisní tomografie) (Kasper et al., 2002; Tauscher et al., 2002).

Zvýšení hustoty 5HT1A receptorů může být důsledkem snížené stimulace 5HT1A receptorů (Meltzer & Sumiyoshi., 2008).

U pacientů s Alzheimerovou chorobou vyšetřených pomocí PET jsou výsledky odlišné a obecně naznačují spíše snížení BP 5HT1A receptorů (Borg, 2008), ve frontotemporálním laloku (Lanctot et al.,

2007 PDF). Ale postmortem studie opět ukázala zvýšenou hustotu 5HT_{1A} receptorů v mozkové kůře, což opět možná souvisí se snížením hladiny serotoninu v těchto oblastech, a tak narušením kognitivních funkcí u těchto pacientů (Lai et al., 2002).

5. Možnost farmakologického ovlivnění funkcí CNS prostřednictvím 5HT_{1A} receptorů

V poslední době se mnoho farmakologických studií zaměřuje na studium agonistů, antagonistů a parciálních agonistů 5HT_{1A} receptoru, neboť se zdají být potenciální cestou léčby mnoha onemocnění CNS jako jsou schizofrenie, Parkinsonova choroba, Alzheimerova choroba, úzkost, deprese, závislost a dalších (Ohno, 2011; Borg 2008).

Při posuzování farmaka rozlišujeme afinitu k receptoru a jeho vnitřní aktivitu. Afinita charakterizuje ochotu, neboli schopnost s jakou se ligand váže na vazebné místo selektivního receptoru při určité koncentraci látky. Vnitřní aktivita („efficacy“) je schopnost ligandu vyvolat na cílové molekule takovou změnu (v uspořádání makromolekul receptoru), která spouští příslušnou reakci tj. schopnost tohoto aktivovaného komplexu agonista-receptor vyvolat odpověď (Hynie, 2001; Martínková, 2007; Wenke, 1983).

Jak již jednou bylo řečeno. Látka, aktivující receptor podobně jako endogenní ligandy, vyvolávající stejnou konformační změnu a biologickou odpověď se nazývá (plným) agonistou. Naopak látka, která obsadí vazebné místo (má vysokou afinitu), ale receptor není aktivován a tudíž nedojde k žádné biologické odpovědi (má malou vnitřní aktivitu) je antagonistou. Pokud se látka naváže na receptor, ale vyvolá jen částečnou možnou biologickou odpověď jedná se o parciální agonisty. Parciální agonisté mají podobnou afinitu jako agonisté, ale nižší vnitřní aktivitu (Hynie, 2001; Martínková, 2007; Wenke, 1983).

Další z vlastností parciálních agonistů je, že se chovají „obojetně“, neboli obsahují jak antagonistickou, tak agonistickou složku. Tyto složky mohou obsahovat několik důležitých chemických skupin umístěných na pozicích klíčových ke vzniku aktivní konfigurační. Parciálnímu agonistovi, tedy zřejmě chybí nějaká chemická skupina, kterou vlastní plný agonista, a proto není schopen vyvolat maximální odpověď (ve srovnání s endogenním ligandem)-(Zhu, 2005). Při samostatném působení mají parciální agonisté malý agonistický účinek, zatímco při současném působení se silnějšími agonisty kompetitivně antagonizují jejich účinek. Předpokládá se, že parciální agonisté nikdy nevyvolají maximální odpověď (ve srovnání s endogenním ligandem), přestože jsou obsazeny všechny receptory (Hynie, 2001; Martínková, 2007; Wenke, 1983).

5.1 Afektivní poruchy – úzkost a deprese

Už bylo zmíněno, že u knock-out myši, postrádající 5HT_{1A} receptor, byla zjištěna vyšší míra úzkostného chování (Akimova et al., 2009). Předpokládá se proto, že agonisté a i parciální agonisté tohoto receptoru by mohly být úspěšné v léčení této choroby. (Akimova et al., 2009; Ohno, 2011).

Stále není jasná představa, zdali by tyto anxiolytické účinky, mohly být zprostředkovány přes presynaptické či postsynaptické 5HT_{1A} receptory. Více autorů se přiklání k hypotéze, navrhuující zapojení presynaptických 5HT_{1A} receptorů. Tato teorie vychází ze zjednodušené představy, že úzkost je výsledkem nadbytku serotoninu. Zvýšená hladina serotoninu tak může být způsobena, porušením regulace negativní zpětné vazby, zprostředkované přes 5HT_{1A} presynaptické autoreceptory na serotoninergních neuronech. Aktivace presynaptických 5HT_{1A} receptorů by tak vedla ke snížení hladiny serotoninu (Akimova et al., 2009).

Někteří autoři nevylučují ani zapojení postsynaptických 5HT_{1A} heteroreceptorů, jejichž stimulace, přes signální kaskádu G proteinů, snižuje aktivitu, jak hipokampálních neuronů, tak neuronů v laterálním septu. Jelikož tyto struktury inervují hypotalamus, dochází tak k dysfunkci autonomního a endokrinního systému (Ohno, 2011).

Ukazuje se i anxiolytický účinek antagonistů 5HT_{1A} receptorů, které zřejmě působí na postsynaptické receptory (Millan, 2000). Významné anxiolytické vlastnosti parciálních agonistů 5HT_{1A} receptoru ipsapironu, gepironu, tandospironu a zejména buspironu (Hensler, 2003). Mohou být zprostředkovány rozdílnými vlastnostmi presynaptických autoreceptorů a postsynaptických 5HT_{1A} heteroreceptorů. Kdy na více citlivé presynaptické 5HT_{1A} receptory působí jako agonisté a snižují tak výlev serotoninu v cílových oblastech. Zatímco na postsynaptické 5HT_{1A} receptory působí jako antagonisté (Millan, 2000).

Opakované podávání 5HT_{1A} agonistů a parciálních agonistů buspironu, gepironu, ipsapironu a tandospironu ukazuje i antidepresivní účinky v různých animálních modelech (Ohno, 2011).

Zdá se, že dlouhodobým podáváním těchto látek dochází k desensitizaci presynaptických 5HT_{1A} receptorů v rafeálních jádrech, která může vést k již zmíněné internalizaci. Kdy je fosforylovaný receptor translokován do cytoplazmy, až nakonec ke snížení celkového počtu receptorů, kdy už nepřetrvávají v žádném buněčném kompartmentu a nemohou se tak vrátit zpět do membrány. Zatímco citlivost postsynaptických heteroreceptorů v hipokampu a v některých oblastech kůry zůstává nezměněná (Hensler, 2003). Toto opět podporuje názor na rozdílnou senzitivitu presynaptických a postsynaptických receptorů, která je při chronické podávání agonistů i parciálních příčinou internalizace autoreceptorů, ale ne postsynapticky umístěných receptorů, což znemožní autoinhibici neuronů uvolněným serotoninem (Riad et al., 2001) a působí tak proti serotoninergnímu deficitu v depresi (Ohno, 2011).

Další potenciální význam parciálních agonistů v léčbě úzkosti a deprese spočívá, jak již bylo uvedeno, v jejich možném působení v závislosti na množství přítomného ligandu, kdy v „nadbytku

serotoninu“ (úzkost) antagonistují jeho účinek, zatímco při samostatném působení mají malý agonistický účinek (deprese). A proto jsou látky typu parciální agonistů účinné v léčbě jak úzkosti, tak i deprese (Votava et al., 2005).

5.2 Alzheimerova choroba – kognitivní funkce

Při Alzheimerově chorobě dochází k narušení kognitivních funkcí, a proto se v animálních experimentálních studiích toto onemocnění často modeluje navozením kognitivního deficitu (Ogren, 2008).

Jednou z těchto možností je vyvolání poškození kognitivních funkcí podáním látky skopolamin (antagonista muskarinových Ach receptorů). U lidí tato látka vyvolává poruchy paměti a neschopnost úsudku. Studie kdy byl zvířatům aplikován skopolamin a poté měřena jejich výkonnost v úloze pasivního vyhýbání, byl tento jeho negativních vliv zvrácen antagonisty NAD299 a WAY100635 5HT1A receptoru (Luttgen et al., 2005; Madjid et al., 2006; Misane & Ogren, 2003).

Další z možností narušení kognitivních schopností je transektce fornixu (struktura limbického systému) a toto poškození bylo také zmírněno antagonistou WAY100635 (Harder et al., 1996). Zdá se, že antagonisté 5HT1A receptorů působí především na postsynaptické receptory a tím zvyšují jak cholinergní, tak glutamatergní neurotransmisi a tímto způsobem mohou zmírnit kognitivní deficit (Schechter et al., 2002).

Mikrodializační studie ukázala zvýšení Ach v mozkové kůře i po stimulaci autoreceptorů v rafeálních jádrech agonistou 5HT1A receptoru 8-OH-DPAT u volně pohybujících se morčat, předpokládá se, že snížením serotoninu v cílových oblastech, má za následek disinhibici cholinergních neuronů (Bianchi et al., 1990). Další experiment ukazuje, že stimulace 5HT1A autoreceptorů, také zlepšila poškozenou paměť po podání skopolaminu injekčně do hipokampu (Carli et al., 1998).

Výsledky těchto pokusů tedy naznačují, že stimulace presynaptických autoreceptorů a inhibice postsynaptických 5HT1A receptorů, by mohly zlepšit kognitivní schopnosti navozené deficitem cholinergního systému (Carli et al., 1998). To podporuje názor na potenciální využití vlastností parciálních agonistů v poruchách spojených s narušením kognitivních funkcí, neboť k jejich zmíněným vlastnostem se předpokládá, že působí jako agonisté na somatodendrické 5HT1A autoreceptory, zatímco na postsynaptické 5HT1A heteroreceptory účinkují jako antagonisté (Carli et al., 1999; Millan et al., 2004). Tento předpoklad potvrzuje i studie parciálního agonisty 5HT1A receptoru S15535, který zlepšil kognitivní funkce v dalších experimentálních úlohách zaměřených na studium paměti, zvrátil skopolaminem navozený deficit v MWM a také zvýšil uvolňování acetylcholinu ve frontální kůře a hipokampu (Millan et al., 2004).

5.3 Schizofrenie – kognitivní funkce

Schizofrenie je neuropsychiatrické onemocnění. V dnešní době se její příznaky dělí na pozitivní (halucinace, bludy, smyslové iluze atd.), negativní (slabý projev emocí, neschopnost prožívat radost a zmobilizovat vůli atd.), afektivní poruchy (úzkost, deprese atd.) a narušení kognitivních funkcí (deficit v pozornosti, pracovní paměti, učení, sociální kognici atd.) (Ohno, 2011).

Etiologie schizofrenie je dosud neznámá. Předpokládá se, že na její patofyziologii by mohl mít vliv komplex více faktorů, od genetických až po faktory vnějšího prostředí. Na základě pozorování mnoha látek, schopných ovlivnit neuropřenašeče a zlepšit, či naopak zhoršit symptomy schizofrenie, vznikly hypotézy, že by neurotransmitery mohly hrát významnou roli v patofyziologii a tudíž i léčbě schizofrenie.

Nejdéle diskutovanou je dopaminová hypotéza, která vznikla v souvislosti s tím, že psychózu lze aktivovat látkami zvyšujícími hladinu dopaminu, jako je například amfetamin. Podle této hypotézy souvisejí některé příznaky schizofrenie buď s nadměrnou tvorbou přenašeče dopaminu, nebo se zvýšenou citlivostí dopaminergních receptorů (zejména D2), popřípadě vznikem látek, jejichž účinek se vlivu dopaminu podobá (Laruelle et al., 2003). Tuto teorii podporoval i rozvoj antipsychotik blokujících dopaminové D2 receptory, ale tato klasická (typická) antipsychotika (například haloperidol) zlepšují pouze pozitivní symptomy. To vedlo k rozvoji atypických antipsychotik (např. clozapin, risperidon, perospiron, aripiprazol, olanzapin, ziprasidon atd.), která působí na receptory více neurotransmiterů a zmírňují jak pozitivní tak negativní příznaky schizofrenie a mohou zlepšit i kognitivní funkce. (Ohno 2011). Proto zde vznikl prostor i pro zapojení dalších neurotransmiterů. V úvodu už jsem zmínila možnou roli serotoninu, ale významnější úlohu zřejmě hraje glutamát, neboť nekompetitivní antagonisté glutamátového NMDA receptoru fencyklidin, ketamin a dizocilpin vyvolávají u zvířat a lidí chování podobné schizofrenii. A tak zde vzniká představa, že v souvislosti se schizofrenií by mohla hrát roli hypofunkce NMDA receptorů tzv. glutamátergní hypotéza schizofrenie (Coyle et al., 2003).

Dokonce se zde objevuje i názor, že mezi těmito dvěma hypotézami, tedy hypofunkcí NMDA receptorů a nadměrnou tvorbou DA, či aktivací D2 receptorů v podkorových oblastech je možná souvislost (Laruelle et al., 2003).

5.3.1 Glutamátergní hypotéza schizofrenie

U dobrovolníků, kterým byly podány nízké dávky antagonisty NMDA receptorů ketamin, se projevily přechodné příznaky podobné pacientům se schizofrenií, a to jak některé pozitivní, tak i negativní (Krystal et al., 1994). Dokonce i v testech zaměřených na kognitivní funkce, posuzujících myšlení, jazyk a komunikaci se tito zdraví dobrovolníci pod vlivem ketaminu nijak významně nelišili od pacientů se schizofrenií (Adler et al., 1999). Subanestetické dávky ketaminu vyvolaly u zdravých

dobrovolníků zhoršení ve verbálních testech, v interpretaci přísloví, v pracovní paměti, sémantické paměti (paměť pro fakta). Také došlo k zhoršení pozornosti měřené Stroopovým testem a narušení exekutivních funkcí hodnocených testem Wisconsinského třídění karet. A právě tím, že je ketamin jako nekompetitivní antagonist NMDA receptoru u dobrovolníků schopen vyvolat i negativní příznaky a kognitivní deficit, se odlišuje od jiných halucinogenů. V tomto ohledu tedy podporuje názor pro možnou roli glutamátergního systému v patofyziologii schizofrenie. Nekompetitivní antagonisté NMDA receptoru se tak začaly testovat jako vhodný prostředek k modelování stavů podobných psychóze u zvířat i lidí (Bubeníková-Valešová et al., 2008; Krystal et al., 1994).

5.3.1.1 Glutamátergní hypotéza schizofrenie - animální modely

5.3.1.1.1 Neurovývojový animální model schizofrenie

Neurovývojových modelů testujících možné příčiny schizofrenie je mnoho. Z hlediska neurovývojového animálního modelu týkajícího se glutamátergního systému bylo z experimentálních studií zjištěno, že podání nekompetitivních NMDA antagonistů potkanům brzy po jejich narození, u nich v dospělosti vyvolává změny v chování. Tyto změny v chování se dávají do souvislosti s chováním podobným schizofrenii. Uvádí se, že tímto způsobem vyvolaná hyperlokomoce může korelovat s pozitivními symptomy v schizofrenii. Vyšší míra čištění a čmouchání odráží stereotypní chování. Dále u těchto zvířat byla zjištěna vyšší náchylnost ke stresu manifestovaná jako změna v lokomoční aktivitě nebo změny v chování vyvolané stresem. Deficit v prepulzní inhibici úlekové reakce (PPI) odráží narušení zpracování informací a deficit v latentní inhibici se uvádí jako nedostatek pozornosti. Zhoršení prostorové paměti je projevem narušení kognitivních funkcí a snížený kontakt s novým jedincem se dává do souvislosti s emoční oploštělostí u schizofrenních pacientů (Tab.1)

Tabulka 1. Porovnání klinických příznaků schizofrenie se schizofrenií podobného chování v animálním modelu (vyvolaného NMDA antagonisty)-(Převzata a upraveno podle Bubeníková-Valešová et al., 2008)

Klinické příznaky schizofrenie	Změny v chování v animálním modelu schizofrenie
Psychotické symptomy	Zvýšená lokomoční aktivita
Stereotypní chování	Setrvání v chování jako jsou čištění, čmouchání atd.
Zvýšená náchylnost ke stresu	Změny v lokomoční aktivitě nebo v chování vyvolané stresem
Deficit ve zpracování informací	Deficit v prepulzní inhibici úlekové reakce (PPI)
Deficit v pozornosti	Deficit v latentní inhibici
Kognitivní deficit	Zhoršení v prostorové paměti
Emoční oploštělost	Snížený kontakt s novým jedincem

Takto vzniklé změny v chování podporují tzv. neurovývojovou hypotézu vzniku schizofrenie, kdy se předpokládá, že narušení vývoje mozku během časného stádia ontogeneze může být příčinou vzniku schizofrenie. Zároveň, z hlediska glutamátergní teorie můžeme tímto způsobem schizofrenii modelovat u laboratorních zvířat (Bubeníková-Valešová et al., 2008).

5.3.1.1.2 Genetický model schizofrenie týkající se NMDA receptorů

Mezi studie týkající se glutamátergního systému a podporující hypotézu hypofunkce NMDA receptorů patří i studie zaměřující se na genetický model. NMDA receptor se skládá z několika podjednotek (NR1, NR2A-2D, NR3A-B). Na NR1 podjednotku se váže koagonista glycin, který je spolu s glutamátem nutný pro aktivaci NMDA receptoru (Bubeníková-Valešová et al., 2010). V tomto modelu se využívá genetické manipulace, kdy dochází k narušení funkce NMDA receptorů.

Ve studii, kdy došlo u myší k výraznému snížení exprese NR1 podjednotky a tím tak k významnému snížení funkce NMDA receptoru, vykazovali pak tyto jedinci zvýšenou lokomoční aktivitu a sníženou metabolickou činnost v prefrontální kůře. Snížená metabolická aktivita v prefrontální kůře je také pozorována u pacientů se schizofrenií (Duncan et al., 2002). Tyto geneticky upravené myši měly narušené senzomotorické zpracování informací, měřené PPI ve srovnání s kontrolami. V testu PPI se měří, k jakým změnám dochází při úlekové reakci. Jedinec je vystaven nejdříve slabému prestimulu, který ho na silný stimul připraví, a tak zmírňuje jeho úlekovou reakci. Tato úleková reakce je zpravidla měřena jako motorická odpověď. U pacientů se schizofrenií je tato prepulzní inhibice snížena. Tento deficit se dá vysvětlit jako neschopnost filtrovat bezvýznamné podněty. Dále bylo pozorováno u těchto geneticky modifikovaných myší snížení sociální interakce, neboť trávily méně času prozkoumáváním neznámé myši schované pod nádobou v aparatuře (social affiliation test) oproti geneticky neupraveným jedincům (Duncan et al., 2004).

5.3.1.1.2.1 Molekulární souvislost mezi NMDA receptory a 5HT1A receptory

Ukázalo se, že parciální agonisté 5HT1A receptoru tandospiron a buspiron mohou ovlivnit expresi podjednotky NMDA receptoru NR1, ale ke změně exprese NR2 podjednotky jejich aplikací nedošlo. Opakovanou aplikací těchto parciálních agonistů docházelo ke snížené expresi NR1 podjednotky ve frontální kůře a hipokampu. Dále se zjistilo, že podání nekompetitivního antagonisty NMDA receptoru MK801, změnilo vliv těchto parciálních agonistů na expresi podjednotek NR1 i NR2 a snižovalo expresi NR2 podjednotky (Bubeníková-Valešová et al., 2010).

Z hlediska patofyziologie schizofrenie je také pozoruhodný regulační protein G proteinové signalizace RGS (regulator of G protein signaling), který ovlivňuje signální dráhy GPCRů proteinů. Přítomnost těchto RGS proteinů typu 4 (RGS4) se dává do souvislosti s možným vyšším rizikem vzniku schizofrenie. V této souvislosti se zjistilo, že u neuronů získaných z frontální kůry potkanů, kterým byl

chronicky podáván NMDA antagonistu PCP, agonista 5HT_{1A} receptoru 8-OH-DPAT zesilovala účinek tohoto nekompetitivního NMDA antagonisty pouze v pyramidálních neuronech frontální kůry se sníženou funkcí tohoto RGS4 proteinu (Gu et al., 2007).

Tyto dosavadní výsledky poukazují na možnou molekulární interakci mezi 5HT_{1A} receptory a NMDA receptory, což je velmi zajímavé z hlediska možných příčin vzniku schizofrenie.

5.3.1.1.3 Farmakologický model schizofrenie týkající se NMDA receptorů

Mnoho studií ukazuje, že podání nekompetitivních NMDA antagonistů vyvolává u myši, potkanů a opic schizofrenii podobné chování, kterým je zhoršení pracovní paměti, snížení úrovně PPI, zhoršení sociální interakce, hyperlokomoce a vyšší míra stereotypního chování (Bubeníková-Valešová et al., 2008). Proto se v animálních studiích k navození kognitivního deficitu mimo skopolamin používá také antagonist NMDA receptorů dizocilpin (MK801), neboť se ukazuje, že tato látka obecně narušuje kognitivních schopností v mnoha prostorových i neprostorových úlohách. Zdá se, že dávky do 0,1 mg/kg nevyvolávají žádná významné vedlejší účinky. Projevy zvířat, kterým je aplikován MK801 tak lze považovat za platný model kognitivní dysfunkce (van der Staay et al., 2011). Dále podání MK801 vyvolalo jak senzomotorické narušení, tak zhoršení výkonnosti v prostorové úloze (Ahlander et al., 1999). V další studii podání NMDA antagonisty MK801 u zvířat vyvolalo hyperlokomoci, stereotypní chování (čmouchání), ataxii (porucha koordinace pohybů) a toto chování bylo zmírněno podáním antipsychotik jak typických (haloperidol), tak i atypických (např. klopazin, risperidon), která jsou používána i v léčbě psychóz u lidí. Tyto nálezy podporují názor že, tento model psychózy, se zdá být klinicky relevantní a může být užitečný pro hledání nových antipsychotických látek (Andine et al., 1999).

Dalším nekompetitivním NMDA antagonistou vhodným pro modelování kognitivní dysfunkce u schizofrenie se zdá být fencyklidin (PCP). Ve studii, kde byl použit test rozpoznávání objektu (novel objective recognition test, NORT), při němž se měří doba, jak dlouho se zvíře zajímá o předmět (prozkoumává ho, očíhává atd.), došlo podáním PCP k výraznému snížení doby kontaktu zvířete s novým předmětem. Tento deficit byl zrušen podáním atypického antipsychotika klopazinu. Klopazin jak již bylo řečeno, se používá i v léčbě pacientů se schizofrenií a zdá se být účinný jak na pozitivní i negativní příznaky, tak i na zlepšení některých poškozených kognitivních funkcí. Proto se předpokládá, že atypická antipsychotika, která odstranila navozený kognitivní deficit v tomto modelu, by mohla zlepšit kognitivní schopnosti pacientů se schizofrenií (Hashimoto et al., 2005). Výše uvedené studie tak podporují názor, že nekompetitivní NMDA antagonisté se zdají být nadějí pro modelování schizofrenie se všemi jejími aspekty.

5.3.1.1.3.1 Role 5HT1A receptoru ve farmakologickém animálním modelu schizofrenie

Studie zkoumající kočkodany, kterým byl podáním MK801 vyvolán kognitivní deficit ukázala, že podáním antagonisty 5HT1A receptoru WAY100635 došlo ke zmírnění této kognitivní dysfunkce a kočkodani se lépe učili (Harder a Ridley., 2000). Ve studii posuzující prostorovou paměť v radiálním bludišti, kdy úkolem zvířete je vyvarovat se opakované návštěvě stejného ramene bludiště, byl kognitivní deficit navozený MK801 také významně zmírněn antagonistou 5HT1A receptoru WAY100635 (Boast et al 1999). V dalším experimentu, byly myši ošetřeny podáním MK801 a došlo tak u nich k výraznému zhoršení v úloze PA. Podáním antagonisty 5HT1A receptoru NAD299 byl tento negativní vliv MK801 výrazně rušen (Madjid et al., 2006). Tyto studie tedy naznačují, že antagonisté 5HT1A receptoru mohou zmírnit kognitivní deficit podáním navozený MK801.

Na druhou stranu studie s agonistou 5HT1A receptoru 8-OH-DPAT ukázala, že nízké dávky tohoto 8-OH-DPAT v dávce 0,025 mg/kg zvrátily deficit v PPI vyvolaný MK801 a také zmírnily hyperlokomoci. Oproti tomu vysoké dávky 8-OH-DPAT (1 mg/kg) naopak ještě potencovaly deficit v PPI navozený pomocí MK801. (Bubeníková-Valešová et al., 2007). Prospěšný efekt nízké dávky 8-OH-DPAT (0,025 mg/kg) se také ukázal i ve výrazném prodloužení doby sociálního kontaktu, která byla původně zkrácena aplikací MK801, zatímco u vyšší dávky 8-OH-DPAT (1 mg/kg), bylo jen nepatrné zlepšení (Sumiyoshi et al., 2008). Také ve studii, kdy byl potkanů podán agonista 5HT1A receptoru 8-OH-DPAT v nízké dávce (0,062mg/kg), došlo jak ke zlepšení výkonnosti paměti u zvířat, tak i ke zvrácení kognitivního deficitu navozeného MK801 nebo skopolaminem. Autoři se domnívají, že tato studie tak poukazuje na možné zapojení presynaptických 5HT1A receptorů během konsolidace paměti, tedy převodu informací z krátkodobé do dlouhodobé paměti (Meneses & Hong, 1999).

Z výše uvedených studií je patrný rozdílný efekt vysoké a nízké dávky agonisty 5HT1A receptoru 8-OH-DPAT, kdy se zdá, že k prospěšnému efektu a rušení navozeného kognitivního deficitu, dochází podáním nízké dávky. Oproti tomu vysoká dávka agonisty 8-OH-DPAT má spíše opačný účinek (Sumiyoshi et al., 2008).

V testu PPI byl opakovaně podán parciální agonista 5HT1A receptoru tandospiron ve vysoké dávce (5 mg/kg) a v nízké dávce (0,05 mg/kg). Aplikací obou těchto dávek došlo k výraznému zhoršení PPI u intaktních potkanů. Podáním MK801 došlo ke zhoršení PPI a tento negativní vliv MK801 byl zmírněn podáním nízké dávky tandospironu. Oproti tomu naopak vysoká dávka tandospironu ještě posílila tento deficit v PPI. Tento posílený deficit byl zvrácen podáním antagonisty 5HT1A receptoru WAY100635 (Bubeníková-Valešová et al., 2010). Také akutní i subchronické podání parciálního agonisty 5HT1A receptoru buspironu jak ve vysoké dávce (10 mg/kg), tak i v nízké dávce (1 mg/kg) vyvolalo narušení PPI. Ovšem účinek vysoké dávky byl mnohem patrnější. U jedinců ovlivněných aplikací MK801 akutní podání buspironu v obou dávkách také snížilo PPI. Oproti tomu subchronické

podání buspironu v obou dávkách nepatrně zlepšilo deficit v PPI a účinek nižší dávky byl o něco vyšší. (Sumiyoshi et al., 2008).

V testu NORT, kdy byl, navozen kognitivní deficit PCP se ukázalo, že subchronickým podáním parciálního agonisty 5HT1A receptoru perospiron došlo ke zvrácení narušených kognitivních funkcí, a tak by tato látka mohla napomoci v léčbě kognitivního deficitu u schizofrenie. Tento pozitivní efekt perospironu byl výrazně rušen antagonistou 5HT1A receptoru WAY100635. Také hypotermie vyvolaná podáním 5HT1A agonisty 8-OH-DPAT v dávce 0,25 mg/kg byla signifikantně snížena podáním PCP. Další pozoruhodnou skutečností je, že při opakovaném podání PCP došlo ke snížení hustoty 5HT1A receptoru v hippocampu, což je velmi zajímavé a opět zde poukazuje na možnou molekulární souvislost mezi NMDA receptory a 5HT1A receptory (Hagiwara et al., 2008).

Také podáním parciálního agonisty 5HT1A receptoru buspironu v dávce 0,3125 a 0,625 mg/kg došlo k výraznému zlepšení navozeného kognitivního deficitu vyvolaného PCP. Antagonista 5HT1A receptoru WAY100635 částečně antagonizoval efekt buspironu a sám nijak významně neovlivnil deficit navozený PCP (McLean et al., 2009). Naopak ve studii kde byla použita vyšší dávka buspironu (1 a 10 mg/kg) došlo ke zhoršení výkonosti potkanů v radiálním bludišti, které vyústilo až v neschopnost zvířat dokončit úlohu (Boast et al 1999).

5.3.1.1.3.2 Účinek parciálních agonistů 5HT1A receptoru u lidí

K velmi zajímavým výsledkům došli Sumiyoshi a kol. U pacientů se schizofrenií léčeným typickými antipsychotiky, která mají minimální efekt na zlepšení kognitivních funkcí. Těmto pacientům byl podáván tandospiron (30 mg/den) po dobu šesti týdnů. Po uplynutí tohoto období došlo k signifikantnímu zlepšení exekutivních funkcí, měřených Wisconsinským testem třídění karet, a sekundární verbální paměti (Sumiyoshi et al., 2001a).

I v další studii tandospiron, který byl podán pacientům léčených typickými neuroleptiky zlepšil verbální paměť a učení (Sumiyoshi et al., 2001b). Další studie, kdy byl podán tentokrát parciální agonista 5HT1A receptoru buspiron v dávce (30 mg/den) po dobu až 6 měsíců pacientům se schizofrenií, léčených atypickými antipsychotiky, došlo ke zlepšení pozornosti, ale nepodařilo se zopakovat výsledky z předchozí studie s tandospironem. To mohlo být způsobeno rozdílnými vlastnostmi tandospironu a buspironu, atypických a typických antipsychotik nebo kombinací obou těchto skutečností (Sumiyoshi et al., 2007).

V dalším studii byl tandospiron podán v dávce (30 mg a 60 mg), zde ale naopak došlo ke zhoršení explicitní (deklarativní) verbální paměti a také se zde ukázala negativní korelace mezi funkcí explicitní paměti a BP postsynaptických 5HT1A receptorů lokalizovaným v hipokampu. Paralelně vedle změn kognitivních funkcí dále docházelo ke změnám tělesné teploty a hladiny růstového hormonu. U těchto fyziologických odpovědí se předpokládá, že jsou zprostředkovány postsynaptickými 5HT1A receptory.

Tato studie tedy naznačuje, že aktivací postsynaptických receptorů dochází ke zhoršení kognitivních funkcí. Proto látky působící antagonisticky na postsynaptické 5HT1A receptory by mohly být úspěšné v léčbě poškozené paměti (Yasuno et al., 2003).

Odlišné výsledky studií Sumiyoshi a kol. a Yasuno a kol. mohou být způsobeny rozdílnou dobou zaznamenání účinku tandospironu. Yasuno a kol. registrovali účinek tandospironu 60 minut po podání, zatímco Sumiyoshi a kol., hodnotili dlouhodobý efekt tandospironu, kdy mohlo dojít k možným adaptivním změnám ve funkci 5HT1A receptoru. Dále ve studii Yasuno a kol. byl tandospiron podán zdravým dobrovolníkům, kdežto Sumiyoshi a kol. podávali tandospiron pacientům se schizofrenií. Autoři tedy předpokládají, že vzhledem k vyššímu počtu 5HT1A postsynaptických receptorů u pacientů se schizofrenií, dochází k nadměrné stimulaci, což může být důvodem zhoršení kognitivních funkcí u těchto pacientů. Aktivace presynaptických receptorů nízkými dávkami tandospironu by tedy inhibovala výlev serotoninu, čímž by mohlo dojít k nižší stimulaci postsynaptických 5HT1A receptorů u pacientů se schizofrenií ve srovnání se zdravými jedinci. Autoři se domnívají, že nízké dávky tandospironu mohly zlepšit kognitivní schopnosti u pacientů se schizofrenií, ale ne u normálních jedinců. Předpokládá se tedy, že látky aktivující presynaptické 5HT1A receptory a látky mající antagonistický účinek na postsynaptické receptory by mohly být účinné v léčbě kognitivní dysfunkce u pacientů se schizofrenií a možná i v dalších psychiatrických poruchách (Sumiyoshi & Meltzer, 2004).

I mnohá dnešní používaná atypická antipsychotika, jako jsou klozapin, ziprasidon, guetiapin a aripiprazol, patří mezi parciální agonisty 5HT1A receptoru, což opět poukazuje na význam tohoto receptoru ve zmíněném onemocnění (Meltzer et al., 2003).

6 Závěr

Lokalizace 5HT_{1A} receptoru presynapticky na serotoninergních jádrech ve formě autoreceptoru, mu umožňuje klíčnou roli v řízení hladiny serotoninu v projekčních oblastech. Významná je také postsynaptická exprese 5HT_{1A} jako heteroreceptoru na strukturách řídících kognitivní funkce, kde může modulovat výlev dalších neurotransmiterů. Z toho hlediska se 5HT_{1A} receptor zdá být potenciálním cílem v léčbě řady neuropsychiatrických onemocnění a i v zmírnění kognitivního deficitu u Alzheimerovy choroby a schizofrenie. Experimentální studie naznačují odlišné účinky vysoké a nízké dávky agonisty 5HT_{1A} receptoru 8-OH-DPAT i parciálních agonistů 5HT_{1A} receptoru. Podáním vysoké dávky agonisty 5HT₁ receptoru 8-OH-DPAT i parciálních agonistů 5HT_{1A} receptoru dochází k narušení kognitivních funkcí a dokonce může dojít i k prohloubení navozeného kognitivního deficitu. V mnoha případech byl tento negativní vliv vysokých dávek rušen podáním antagonistů 5HT_{1A} recepturu. Antagonisté 5HT_{1A} receptoru také zmírnili navozený kognitivní deficit. Oproti tomu nízké dávky agonistů a parciálních agonistů 5HT_{1A} receptoru naopak měly prospěšný vliv na kognitivní funkce a zlepšovaly kognitivní schopnosti i v navozeném kognitivním deficitu. Předpokládá se, že vysoká dávka agonistů i parciálních agonistů 5HT_{1A} receptoru narušuje kognitivní schopnosti aktivací postsynapticky umístěných heteroreceptorů, zatímco nízké dávky působí pouze na presynaptické autoreceptory a tak mohou mít pozitivní vliv na kognitivní funkce.

Předpokládá se, že aktivací presynaptických 5HT_{1A} receptorů a inhibicí postsynaptických 5HT_{1A} receptorů, zřejmě může dojít ke zmírnění kognitivního deficitu. Presynaptické 5HT_{1A} autoreceptory se zdají být více citlivé k farmakologickému ovlivnění ve srovnání s postsynaptickými 5HT_{1A} heteroreceptory. Vzhledem k těmto odlišným vlastnostem presynaptických a postsynaptických 5HT_{1A} receptorů se zdá být významné použití parciálních agonistů 5HT_{1A} recepturu. V této souvislosti se předpokládá, že parciální agonisté mohou působit jako agonisté na presynaptické receptory a zároveň účinkují jako antagonisté na postsynaptické 5HT_{1A} receptory. A tak by parciální agonisté mohli představovat možnou cestu léčby mnoha onemocnění CNS, z nichž jsem v této práci uvedla úzkost, depresi, Alzheimerovu chorobu a schizofrenii. Další zpracování problematiky možného klinického využití parciálních agonistů 5HT_{1A} recepturu by mohlo být předmětem diplomové práce.

Seznam použité literatury

- Adell A, Celada P, Abellan MT, Artigas F. 2002.** Origin and functional role of the extracellular serotonin in the midbrain raphe nuclei *Brain Res Brain Res Rev* **39**: 154-180.
- Adler CM, Malhotra AK, Elman I, Goldberg T, Egan M, Pickar D, Breier A. 1999.** Comparison of ketamine-induced thought disorder in healthy volunteers and thought disorder in schizophrenia. *Am J Psychiatry* **156**: 1646-1649.
- Ahlander M, Misane I, Schott PA, Ogren SO. 1999.** A behavioral analysis of the spatial learning deficit induced by the NMDA receptor antagonist MK-801 (dizocilpine) in the rat *Neuropsychopharmacology* **21**: 414-426.
- Akimova E, Lanzenberger R, Kasper S. 2009.** The serotonin-1A receptor in anxiety disorders *Biol Psychiatry* **66**: 627-635.
- Albert PR, Lembo P, Storrington JM, Charest A, Saucier C. 1996.** The 5-HT_{1A} receptor: signaling, desensitization, and gene transcription *Neuropsychopharmacology* **14**: 19-25.
- Albert PR, Sajedi N, Lemonde S, Ghahremani MH. 1999.** Constitutive G(i2)-dependent activation of adenylyl cyclase type II by the 5-HT_{1A} receptor. Inhibition by anxiolytic partial agonists. *J Biol Chem* **274**: 35469-35474.
- Andine P, Widermark N, Axelsson R, Nyberg G, Olofsson U, Martensson E, Sandberg M. 1999.** Characterization of MK-801-induced behavior as a putative rat model of psychosis. *J Pharmacol Exp Ther* **290**: 1393-1408.
- Andrade R, Nicoll RA. 1987.** Pharmacologically distinct actions of serotonin on single pyramidal neurones of the rat hippocampus recorded in vitro. *J Physiol* **394**: 99-124.
- Bantick RA, Deakin JF, Grasby PM. 2001.** The 5-HT_{1A} receptor in schizophrenia: a promising target for novel atypical neuroleptics? *J Psychopharmacol* **15**: 37-46.
- Barnes NM, Sharp T. 1999.** A review of central 5-HT receptors and their function *Neuropharmacology* **38**: 1083-1152.
- Bianchi C, Siniscalchi A, Beani L. 1990.** 5-HT_{1A} agonists increase and 5-HT₃ agonists decrease acetylcholine efflux from the cerebral cortex of freely-moving guinea-pigs. *Br J Pharmacol* **101**: 448-452.
- Boast C, Bartolomeo AC, Morris H, Moyer JA. 1999.** 5HT antagonists attenuate MK801-impaired radial arm maze performance in rats *Neurobiol Learn Mem* **71**: 259-271.
- Borg J. 2008.** Molecular imaging of the 5-HT(1A) receptor in relation to human cognition *Behav Brain Res* **195**: 103-111.
- Boyer EW, Shannon M. 2005.** The serotonin syndrome *N Engl J Med* **325**: 1112-1120.
- Bubenikova-Valesova V, Horacek J, Vrajova M, Hoschl C. 2008.** Models of schizophrenia in humans and animals based on inhibition of NMDA receptors *Neurosci Biobehav Rev* **32**: 1014-1023
- Bubenikova-Valesova V, Puskarcikova J, Vrajova M, Horacek J. 2010.** Zmeny v expresi podjednotek N-metyl-D-aspartatoveho receptoru po podani parciálních agonistu serotoninových-1A receptoru (buspiron, tandospiron) v hipokampu a frontální kure u potkana. *Psychiatrie* **14**, suppl. 2: 22-25.
- Bubenikova-Valesova V, Votava M, Palenicek T, Horacek J. 2007.** The opposite effect of a low and a high dose of serotonin-1A agonist on behavior induced by MK-801 *Neuropharmacology* **52**: 1071-1078.
- Cai X, Gu Z, Zhong P, Ren Y, Yan Z. 2002.** Serotonin 5-HT_{1A} receptors regulate AMPA receptor channels through inhibiting Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase II in prefrontal cortical pyramidal neurons *J Biol Chem* **277**: 36553-36562.
- Carli M, Bonalumi P, Samanin R. 1998.** Stimulation of 5-HT_{1A} receptors in the dorsal raphe reverses the impairment of spatial learning caused by intrahippocampal scopolamine in rats. *Eur J Neurosci* **10**: 221-230.
- Carli M, Luschi R, Garofalo P, Samanin R. 1995.** 8-OH-DPAT impairs spatial but not visual learning in a water maze by stimulating 5-HT_{1A} receptors in the hippocampus *Behav Brain Res* **67**: 67-74.

- Carli M, Samanin R. 1992.** 8-Hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin impairs spatial learning in a water maze: role of postsynaptic 5-HT_{1A} receptors. *Br J Pharmacol* **105**: 720-726.
- Carli M, Silva S, Balducci C, Samanin R. 1999.** WAY 100635, a 5-HT_{1A} receptor antagonist, prevents the impairment of spatial learning caused by blockade of hippocampal NMDA receptors *Neuropharmacology* **38**: 1165-1173.
- Casanovas JM, Berton O, Celada P, Artigas F. 2000.** In vivo actions of the selective 5-HT_{1A} receptor agonist BAY x 3702 on serotonergic cell firing and release. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* **362**: 248-254.
- Chaput Y, Blier P, de Montigny C. 1986.** In vivo electrophysiological evidence for the regulatory role of autoreceptors on serotonergic terminals. *J Neurosci* **6**: 2796-2801.
- Clarke WP, Yocca FD, Maayani S. 1996.** Lack of 5-hydroxytryptamine_{1A}-mediated inhibition of adenylyl cyclase in dorsal raphe of male and female rats. *J Pharmacol Exp Ther* **277**: 1259-1266.
- Coyle JT, Tsai G, Goff D. 2003.** Converging evidence of NMDA receptor hypofunction in the pathophysiology of schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci* **1003**: 318-327.
- Dally PJ. 1958.** Indications for use of iproniazid in psychiatric practice. *Br Med J* **1**: 1338-1339.
- de Almeida J, Mengod G. 2008.** Serotonin 1A receptors in human and monkey prefrontal cortex are mainly expressed in pyramidal neurons and in a GABAergic interneuron subpopulation: implications for schizophrenia and its treatment *J Neurochem* **107**: 488-496.
- Duncan G, Miyamoto S, Gu H, Lieberman J, Koller B, Snouwaert J. 2002.** Alterations in regional brain metabolism in genetic and pharmacological models of reduced NMDA receptor function *Brain Res* **951**: 166-176.
- Duncan GE, Moy SS, Perez A, Eddy DM, Zinzow WM, Lieberman JA, Snouwaert JN, Koller BH. 2004.** Deficits in sensorimotor gating and tests of social behavior in a genetic model of reduced NMDA receptor function *Behav Brain Res* **153**: 507-519.
- Egashira N, Yano A, Ishigami N, Mishima K, Iwasaki K, Fujioka M, Matsushita M, Nishimura R, Fujiwara M. 2006.** Investigation of mechanisms mediating 8-OH-DPAT-induced impairment of spatial memory: involvement of 5-HT_{1A} receptors in the dorsal hippocampus in rats *Brain Res* **1069**: 54-62.
- Fargin A, Raymond JR, Regan JW, Cotecchia S, Lefkowitz RJ, Caron MG. 1989.** Effector coupling mechanisms of the cloned 5-HT_{1A} receptor. *J Biol Chem* **264**: 14848-14852.
- Gu Z, Jiang Q, Yan Z. 2007.** RGS4 modulates serotonin signaling in prefrontal cortex and links to serotonin dysfunction in a rat model of schizophrenia *Mol Pharmacol* **71**: 1030-1039.
- Gurevich EV, Joyce JN. 1997.** Alterations in the cortical serotonergic system in schizophrenia: a postmortem study *Biol Psychiatry* **42**: 529-545.
- Hagiwara H, Fujita Y, Ishima T, Kunitachi S, Shirayama Y, Iyo M, Hashimoto K. 2008.** Phencyclidine-induced cognitive deficits in mice are improved by subsequent subchronic administration of the antipsychotic drug perospirone: role of serotonin 5-HT_{1A} receptors *Eur Neuropsychopharmacol* **18**: 448-454.
- Hannon J, Hoyer D. 2008.** Molecular biology of 5-HT receptors *Behav Brain Res* **195**: 198-213.
- Harder JA, Maclean CJ, Alder JT, Francis PT, Ridley RM. 1996.** The 5-HT_{1A} antagonist, WAY 100635, ameliorates the cognitive impairment induced by fornix transection in the marmoset. *Psychopharmacology (Berl)* **127**: 245-254.
- Harder JA, Ridley RM. 2000.** The 5-HT_{1A} antagonist, WAY 100 635, alleviates cognitive impairments induced by dizocilpine (MK-801) in monkeys *Neuropharmacology* **39**: 547-552.
- Hashimoto K, Fujita Y, Shimizu E, Iyo M. 2005.** Phencyclidine-induced cognitive deficits in mice are improved by subsequent subchronic administration of clozapine, but not haloperidol *Eur J Pharmacol* **519**: 114-117.
- Heisler LK, Chu HM, Brennan TJ, Danao JA, Bajwa P, Parsons LH, Tecott LH. 1998.** Elevated anxiety and antidepressant-like responses in serotonin 5-HT_{1A} receptor mutant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* **95**: 15049-15054.-
- Hensler JG. 2003.** Regulation of 5-HT_{1A} receptor function in brain following agonist or antidepressant administration *Life Sci* **72**: 1665-1682.

- Ho BY, Karschin A, Branchek T, Davidson N, Lester HA. 1992.** The role of conserved aspartate and serine residues in ligand binding and in function of the 5-HT_{1A} receptor: a site-directed mutation study *FEBS Lett* **312**: 259-262.
- Hoyer D, Hannon JP, Martin GR. 2002.** Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors *Pharmacol Biochem Behav* **71**: 533-554.
- Hynie S. 2001.** Farmakologie v kostce. 2. vydání. TRITON. 48-76.
- Iken K, Chheng S, Fargin A, Goulet AC, Kouassi E. 1995.** Serotonin upregulates mitogen-stimulated B lymphocyte proliferation through 5-HT_{1A} receptors *Cell Immunol* **163**: 1-9.
- Kant GJ, Wylie RM, Chu K, Ghosh S. 1998.** Effects of the serotonin agonists 8-OH-DPAT, buspirone, and DOI on water maze performance *Pharmacol Biochem Behav* **59**: 729-735.
- Kasper S, Tauscher J, Willeit M, Stamenkovic M, Neumeister A, Kufferle B, Barnas C, Stastny J, Praschak-Rieder N, Pezawas L, de Zwaan M, Quiner S, Pirker W, Asenbaum S, Podreka I, Brucke T. 2002.** Receptor and transporter imaging studies in schizophrenia, depression, bulimia and Tourette's disorder--implications for psychopharmacology. *World J Biol Psychiatry* **3**: 133-146.
- Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, Heninger GR, Bowers MB, Jr., Charney DS. 1994.** Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* **51**: 199-214.
- Kusserow H, Davies B, Hortnagl H, Voigt I, Strohm T, Bert B, Deng DR, Fink H, Veh RW, Theuring F. 2004.** Reduced anxiety-related behaviour in transgenic mice overexpressing serotonin 1A receptors *Brain Res Mol Brain Res* **129**: 104-116.
- Lai MK, Tsang SW, Francis PT, Keene J, Hope T, Esiri MM, Spence I, Chen CP. 2002.** Postmortem serotonergic correlates of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuroreport* **13**: 1175-1178.
- Lancot KL, Herrmann N, Ganjavi H, Black SE, Rusjan PM, Houle S, Wilson AA. 2007.** Serotonin-1A receptors in frontotemporal dementia compared with controls *Psychiatry Res* **156**: 247-250.
- Laruelle M, Kegeles LS, Abi-Dargham A. 2003.** Glutamate, dopamine, and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Ann N Y Acad Sci* **1003**: 138-158.
- Luttgen M, Elvander E, Madjid N, Ogren SO. 2005.** Analysis of the role of 5-HT_{1A} receptors in spatial and aversive learning in the rat *Neuropharmacology* **48**: 830-852.
- Madjid N, Tottie EE, Luttgen M, Meister B, Sandin J, Kuzmin A, Stiedl O, Ogren SO. 2006a.** 5-Hydroxytryptamine 1A receptor blockade facilitates aversive learning in mice: interactions with cholinergic and glutamatergic mechanisms *J Pharmacol Exp Ther*. United States. 581-591.
- Martinkova J, Chladek J, Micuda S, Chladkova J. 2007.** 1. Vydání. Grada Publishing, a.s. 23-26.
- Maswood N, Caldarola-Pastuszka M, Uphouse L. 1998.** Functional integration among 5-hydroxytryptamine receptor families in the control of female rat sexual behavior *Brain Res* **802**: 98-103.
- Matsuyama S, Nei K, Tanaka C. 1996.** Regulation of glutamate release via NMDA and 5-HT_{1A} receptors in guinea pig dentate gyrus *Brain Res* **728**: 175-180.
- McLean SL, Woolley ML, Thomas D, Neill JC. 2009.** Role of 5-HT receptor mechanisms in sub-chronic PCP-induced reversal learning deficits in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* **206**: 403-414.
- Meller E, Goldstein M, Bohmaker K. 1990.** Receptor reserve for 5-hydroxytryptamine_{1A}-mediated inhibition of serotonin synthesis: possible relationship to anxiolytic properties of 5-hydroxytryptamine_{1A} agonists. *Mol Pharmacol* **37**: 231-237.
- Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J. 2003.** Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **27**: 1159-1172.
- Meltzer HY, Sumiyoshi T. 2008.** Does stimulation of 5-HT_{1A} receptors improve cognition in schizophrenia? *Behav Brain Res* **195**: 98-102.
- Mendelson SD, Quartermain D, Francisco T, Shemer A. 1993.** 5-HT_{1A} receptor agonists induce anterograde amnesia in mice through a postsynaptic mechanism *Eur J Pharmacol* **236**: 177-182.
- Meneses A, Hong E. 1999.** 5-HT_{1A} receptors modulate the consolidation of learning in normal and

- cognitively impaired rats *Neurobiol Learn Mem* **71**: 207-218.
- Meneses A, Perez-Garcia G. 2007.** 5-HT(1A) receptors and memory *Neurosci Biobehav Rev* **31**: 705-727.
- Miczek KA, Hussain S, Faccidomo S. 1998.** Alcohol-heightened aggression in mice: attenuation by 5-HT1A receptor agonists. *Psychopharmacology (Berl)* **139**: 160-168.
- Millan MJ. 2000.** Improving the treatment of schizophrenia: focus on serotonin (5-HT)(1A) receptors. *J Pharmacol Exp Ther* **295**: 853-861.
- Millan MJ, Gobert A, Roux S, Porsolt R, Meneses A, Carli M, Di Cara B, Jaffard R, Rivet JM, Lestage P, Mocaer E, Peglion JL, Dekeyne A. 2004.** The serotonin1A receptor partial agonist S15535 [4-(benzodioxan-5-yl)1-(indan-2-yl)piperazine] enhances cholinergic transmission and cognitive function in rodents: a combined neurochemical and behavioral analysis *J Pharmacol Exp Ther* **311**: 190-203.
- Misane I, Ogren SO. 2000.** Multiple 5-HT receptors in passive avoidance: comparative studies of p-chloroamphetamine and 8-OH-DPAT *Neuropsychopharmacology* **22**: 168-190.
- Misane I, Ogren SO. 2003.** Selective 5-HT1A antagonists WAY 100635 and NAD-299 attenuate the impairment of passive avoidance caused by scopolamine in the rat *Neuropsychopharmacology* **28**: 253-264.
- Mohammad-Zadeh LF, Moses L, Gwaltney-Brant SM. 2008.** Serotonin: a review *J Vet Pharmacol Ther* **31**: 187-199.
- Moyano S, Del Rio J, Frechilla D. 2004.** Role of hippocampal CaMKII in serotonin 5-HT(1A) receptor-mediated learning deficit in rats *Neuropsychopharmacology* **29**: 2216-2224.
- Myslivecek J, Pretl M, Hrabovská A. 2009.** Základy neurověd. 2 vydání. TRITON. 61-171.
- Ogren SO, Eriksson TM, Elvander-Tottie E, D'Addario C, Ekstrom JC, Svenningsson P, Meister B, Kehr J, Stiedl O. 2008.** The role of 5-HT(1A) receptors in learning and memory *Behav Brain Res* **195**: 54-77.
- Ohno Y. 2011.** Therapeutic role of 5-HT1A receptors in the treatment of schizophrenia and Parkinson's disease. *CNS Neurosci Ther* **17**: 58-65.
- Otano A, Garcia-Osta A, Ballaz S, Frechilla D, Del Rio J. 1999.** Facilitation by 8-OH-DPAT of passive avoidance performance in rats after inactivation of 5-HT(1A) receptors. *Br J Pharmacol* **128**: 1691-1698.
- Palchadhuri M, Flugge G. 2005.** 5-HT1A receptor expression in pyramidal neurons of cortical and limbic brain regions. *Cell Tissue Res* **321**: 159-172.
- Papoucheva E, Dumuis A, Sebben M, Richter DW, Ponimaskin EG. 2004.** The 5-hydroxytryptamine(1A) receptor is stably palmitoylated, and acylation is critical for communication of receptor with Gi protein *J Biol Chem* **279**: 3280-3291.
- Parks CL, Robinson PS, Sibille E, Shenk T, Toth M. 1998.** Increased anxiety of mice lacking the serotonin1A receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* **95**: 10734-10739.
- Pithadia AB, Jain SM. 2009.** 5-Hydroxytryptamine receptor subtypes and their modulators with therapeutic potentials. *J Clin Med Res* **1**: 72-80.
- Pucadyil TJ, Kalipatnapu S, Chattopadhyay A. 2005.** The serotonin1A receptor: a representative member of the serotonin receptor family. *Cell Mol Neurobiol* **25**: 553-580.
- Ramboz S, Oosting R, Amara DA, Kung HF, Blier P, Mendelsohn M, Mann JJ, Brunner D, Hen R. 1998.** Serotonin receptor 1A knockout: an animal model of anxiety-related disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* **95**: 14476-14481.
- Raymond JR, Mukhin YV, Gelasco A, Turner J, Collinsworth G, Gettys TW, Grewal JS, Garnovskaya MN. 2001.** Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction *Pharmacol Ther* **92**: 179-212.
- Raymond JR, Mukhin YV, Gettys TW, Garnovskaya MN. 1999.** The recombinant 5-HT1A receptor: G protein coupling and signalling pathways. *Br J Pharmacol* **127**: 1751-1764.
- Riad M, Garcia S, Watkins KC, Jodoin N, Doucet E, Langlois X, el Mestikawy S, Hamon M, Descarries L. 2000.** Somatodendritic localization of 5-HT1A and preterminal axonal localization of 5-HT1B serotonin receptors in adult rat brain *J Comp Neurol* **417**: 181-194.

- Riad M, Watkins KC, Doucet E, Hamon M, Descarries L. 2001.** Agonist-induced internalization of serotonin-1a receptors in the dorsal raphe nucleus (autoreceptors) but not hippocampus (heteroreceptors) *J Neurosci* **21**: 8378-8386.
- Rokyta R, Bernaskova K, Franek M, Kriz N, Paul T, Pekarkova I, Pometlova M, Stancak A, Slamberova R, Sulc J, Vaculin S, Yamamotova A. 2008.** Fyziologie. 2. vydani. ISV nakladatelstvi. 47-356.
- Schechter LE, Dawson LA, Harder JA. 2002.** The potential utility of 5-HT1A receptor antagonists in the treatment of cognitive dysfunction associated with Alzheimer s disease. *Curr Pharm Des* **8**: 139-145.
- Schiapparelli L, Del Rio J, Frechilla D. 2005a.** Serotonin 5-HT receptor blockade enhances Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase II function and membrane expression of AMPA receptor subunits in the rat hippocampus: implications for memory formation *J Neurochem* **94**: 884-895.
- Seletti B, Benkelfat C, Blier P, Annable L, Gilbert F, de Montigny C. 1995.** Serotonin1A receptor activation by flesinoxan in humans. Body temperature and neuroendocrine responses *Neuropsychopharmacology* **13**: 93-104.
- Serres F, Li Q, Garcia F, Raap DK, Battaglia G, Muma NA, Van de Kar LD. 2000.** Evidence that G(z)-proteins couple to hypothalamic 5-HT(1A) receptors in vivo. *J Neurosci* **20**: 3095-3103.
- Sumiyoshi T, Bubenikova-Valesova V, Horacek J, Bert B. 2008.** Serotonin1A receptors in the pathophysiology of schizophrenia: development of novel cognition-enhancing therapeutics. *Adv Ther* **25**: 1037-1056.
- Sumiyoshi T, Matsui M, Nohara S, Yamashita I, Kurachi M, Sumiyoshi C, Jayathilake K, Meltzer HY. 2001a.** Enhancement of cognitive performance in schizophrenia by addition of tandospirone to neuroleptic treatment. *Am J Psychiatry* **158**: 1722-1725.
- Sumiyoshi T, Matsui M, Yamashita I, Nohara S, Kurachi M, Uehara T, Sumiyoshi S, Sumiyoshi C, Meltzer HY. 2001b.** The effect of tandospirone, a serotonin(1A) agonist, on memory function in schizophrenia *Biol Psychiatry* **49**: 861-868.
- Sumiyoshi T, Meltzer HY. 2004.** Serotonin 1A receptors in memory function *Am J Psychiatry* **161**: 1505-1506.
- Sumiyoshi T, Park S, Jayathilake K, Roy A, Ertugrul A, Meltzer HY. 2007.** Effect of buspirone, a serotonin1A partial agonist, on cognitive function in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study *Schizophr Res* **95**: 158-168.
- Tauscher J, Kapur S, Verhoeff NP, Hussey DF, Daskalakis ZJ, Tauscher-Wisniewski S, Wilson AA, Houle S, Kasper S, Zipursky RB. 2002.** Brain serotonin 5-HT(1A) receptor binding in schizophrenia measured by positron emission tomography and [11C]WAY-100635 *Arch Gen Psychiatry* **59**: 514-520.
- van der Staay FJ, Rutten K, Erb C, Blokland A. 2011.** Effects of the cognition impairer MK-801 on learning and memory in mice and rats *Behav Brain Res* **220**: Netherlands: 2011 Elsevier B.V. 215-229.
- Varnas K, Halldin C, Hall H. 2004.** Autoradiographic distribution of serotonin transporters and receptor subtypes in human brain. *Hum Brain Mapp* **22**: 246-260.
- Vinar O. 2010.** Proc pusobi antidepresiva – historie a kousek futurologie. *Medical Tribune* **6**: B1,B5.
- Votava M, Agova V, Krsiak M. 2005.** Mechanizmy ucinku anxiolytik. *Psychiatr. Prax* **6**: 185-187.
- Wenke M, Mraz M, Hynie S. 1983.** Farmakologie pro lékaře. 1. vydání. Avicenum. 62-87.
- Yasuno F, Suhara T, Nakayama T, Ichimiya T, Okubo Y, Takano A, Ando T, Inoue M, Maeda J, Suzuki K. 2003.** Inhibitory effect of hippocampal 5-HT1A receptors on human explicit memory. *Am J Psychiatry* **160**: 334-340.
- Yocca FD, Iben L, Meller E. 1992.** Lack of apparent receptor reserve at postsynaptic 5-hydroxytryptamine1A receptors negatively coupled to adenylyl cyclase activity in rat hippocampal membranes. *Mol Pharmacol* **41**: 1066-1072.
- Zhu BT. 2005.** Mechanistic explanation for the unique pharmacologic properties of receptor partial agonists *Biomed Pharmacother* **59**: 76-89.

